

**Aus der**  
**Abteilung für Neurologie**  
**Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes**  
**Homburg/Saar**  
**Direktor: Professor Dr. med. Klaus Faßbender**

---

# **Knochendichte und Vitamin D bei MS-Patienten**

**Dissertation**  
**zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin**  
**der Medizinischen Fakultät**  
**der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**  
**2016**

**Vorgelegt von Nicolas Mathieu**  
**geboren am 12. Juni 1989 in Wadern**

# 1 Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Inhaltsverzeichnis.....</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>6</b>
2.1	Deutsche Zusammenfassung .....	6
2.2	Bone density and vitamin D in MS patients.....	8
<b>3</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>9</b>
3.1	Bedeutung der Multiplen Sklerose .....	9
3.2	Vitamin D und Stoffwechselerkrankungen .....	9
3.3	Grundsätzliche Überlegungen zu MS und Vitamin D.....	10
3.4	Vitamin D Stoffwechsel im menschlichen Körper.....	11
3.5	Epidemiologischer Zusammenhang zwischen Vitamin D und MS.....	13
3.6	Wirkungen auf zellulärer Ebene und pathophysiologische Plausibilität.....	14
3.7	Vitamin D im ZNS .....	15
3.8	Genetische Assoziationen von MS und Vitamin D .....	15
3.9	Vitamin D und die Modellerkrankungen der MS .....	16
3.10	Therapeutische Anwendung von Vitamin D bei MS .....	17
3.11	Rückschlüsse durch die bisherigen Überlegungen .....	17
3.12	Wichtige Studien nach dem Cochrane Report 2010 .....	18
3.13	Multiple Sklerose und Osteoporose .....	20
3.14	Osteoporose.....	20
3.15	Vitamin D und Osteoporose.....	21
3.16	Abschließende Fragestellung .....	24
<b>4</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>26</b>
4.1	Untersuchungsgruppe .....	26

4.2	Studienprotokoll .....	27
4.3	Knochendichtemessung .....	28
4.4	Laboranalytik.....	30
4.5	Statistische Verfahren.....	30
4.6	Abbildungen .....	31
<b>5</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>32</b>
5.1	Übersicht Patientengruppe.....	32
5.2	Übersicht Kontrollgruppe .....	33
5.3	Medikamentenprofil .....	33
5.4	Krankheitsform.....	34
5.5	Krankheitsschwere.....	35
5.6	Krankheitsdauer.....	36
5.7	Kortisondosis .....	37
5.8	Vitamin D Spiegel .....	37
5.9	Knochendichte .....	38
5.10	Calcium Messung.....	39
5.11	Statistische Auswertung.....	40
5.11.1	Korrelationen.....	44
5.11.2	Graphische Darstellung der Korrelationen.....	46
5.11.2.1	Übersicht über die Korrelationen.....	46
5.11.2.2	Graphische Darstellung der Korrelation von Vitamin D und EDSS .....	47
5.11.2.3	Graphische Darstellung von Dichte Schenkelhals und EDSS .....	48
5.11.2.4	Graphische Darstellung der altersgewichteten Dichte SH (Z-Score) und EDSS.....	49
5.12	Korrelation von Krankheitsdauer,Vitamin D, Dichteparameter und EDSS .....	51

5.13	Besonderheiten von EDSS und Vitamin D bei Interferon Therapie.....	52
<b>6</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>54</b>
6.1	Überblick .....	54
6.2	Vitamin D Spiegel in der Bevölkerung .....	54
6.3	Was ist Vitamin D Mangel? .....	57
6.4	Voraussetzungen zur Vitamin D Synthese .....	57
6.5	Nicht sonnengebundene Vitamin D Versorgung.....	59
6.6	Vitamin D Spiegel und Multiple Sklerose.....	63
6.7	Allgemeine epidemiologische Datenlage zu Vitamin D und MS.....	66
6.7.1	Epidemiologische Zusammenhänge im Bezug auf Schwangerschaft.....	67
6.7.2	Epidemiologisches Beispiel Frankreich .....	71
6.7.3	Sonnenexposition in der Adoleszenz .....	73
6.8	Vitamin D und Rückfallrisiko .....	74
6.9	Vitamin D als Prognosefaktor in Prävention und bei Erkrankung .....	75
6.10	Vitamin D und MRT-Bildveränderungen .....	76
6.11	Vitamin D als Therapie bei manifester MS .....	77
6.12	Überblick über die aktuelle Studienlage .....	78
6.13	Vitamin D Spiegel im Patientengut .....	79
6.14	Vitamin D im ZNS auf zellulärer Ebene.....	80
6.15	Regulation des Immunsystems durch Vitamin D bei EAE.....	82
6.16	Regulation des Immunsystems durch Vitamin D .....	82
6.17	Vitamin D und Pathogenese der MS.....	84
6.18	Interferon Therapie und Vitamin D .....	87
6.19	Therapieformen in der Patientengruppe.....	87
6.20	Knochendichte und Vitamin D .....	88

6.21	Komplikationen der Osteoporose und Folgen für MS-Patienten.....	89
6.22	Vitamin D bei MS-Patienten .....	90
6.23	Fazit.....	90
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>91</b>
<b>8</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>98</b>
<b>9</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>100</b>
<b>10</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>101</b>

## **2 Zusammenfassung**

### **2.1 Deutsche Zusammenfassung**

#### **Einleitung**

Wendet man den gängigsten unteren Referenzwert von 30ng/ml an um einen Vitamin D Mangel zu definieren, ist ein Defizit in der westlichen Welt häufig. Die Vielfältigkeit der Effekte des Vitamin D Stoffwechsels, besonders im Immunsystem, ist die wahrscheinlichste Erklärung für die aus Vorarbeiten bekannten epidemiologischen Zusammenhänge zwischen Vitamin D und Multipler Sklerose. Niedrige Vitamin D Spiegel korrelieren in verschiedenen Phasen des Lebens, von der Schwangerschaft über Kindheit und Jugend, mit dem MS-Risiko. In Studien finden sich bei MS-Patienten im Erwachsenenalter signifikant niedrigere Vitamin D Spiegel als bei gesunden Menschen. Außerdem lassen sich Modellerkrankungen der MS durch Vitamin D beeinflussen. Menschen mit MS werden mit vielfältigen möglichen Krankheitsmanifestationen konfrontiert. Dabei wirken sich die Symptome der MS und vielleicht die MS selbst, negativ auf den Knochenstoffwechsel und das Frakturrisiko aus. Zusätzlich korrelieren erniedrigte Vitamin D Spiegel mit erniedrigten Knochendichten. In Studien zeigen sich positive Auswirkungen einer suffizienten Vitamin D Versorgung auf den Krankheitsverlauf der MS und auf die Knochendichte. MS-Patienten könnten vermehrt gefährdet für die Entwicklung einer Osteoporose sein. Möglicherweise profitieren MS-Patienten von einer Überprüfung des Vitamin D Spiegels und der Knochendichte besonders.

#### **Methodik**

Es werden 34 MS-Patienten und 34 Kontrollpersonen untersucht. Die Kontrollgruppe besteht aus freiwilligen gesunden Probanden mit vergleichbaren Merkmalen bezüglich Alter, Gewicht und Geschlecht (Matching). Werte, die von jedem Teilnehmer bestimmt werden, sind: Alter, Gewicht, Geschlecht, Calcium/Vitamin D Serumspiegel und Knochendichteparameter. Bei der Patientengruppe werden zudem Verlaufsform, Krankheitsdauer, die relevante Medikation und der EDSS-Wert ermittelt. Die Korrelationskoeffizienten der Parameter werden nach Pearson determiniert. Die Prüfung auf Signifikanz der Unterschiede der Mittelwerte erfolgt mit einem t-Test. Jeder Patient wird anamnestiziert, bekommt eine Blutentnahme sowie eine Knochendichtemessung.

## **Ergebnisse**

Die Mittelwerte der Vitamin D Serumspiegel von MS-Patienten unterscheiden sich um 8,54ng/ml von denen der Kontrollgruppe ( $p=0,001$ ). Ebenfalls signifikante Unterschiede der Mittelwerte bestehen für die Parameter Dichte Schenkelhals ( $p=0,05$ ) und Z-Score Schenkelhals ( $p=0,025$ ). Es korrelieren auf dem 5 Prozent Signifikanzniveau EDSS und Dichte LWS, sowie T-Score LWS. Die Korrelationskoeffizienten betragen -0,379 und -0,429. Auf gleichem Niveau korreliert Vitamin D mit Dichte Schenkelhals, Z-Score Schenkelhals und T-Score Schenkelhals. Die Korrelationskoeffizienten betragen 0,368, 0,393 und 0,386. Eine signifikante Korrelation mit einem p-Wert kleiner gleich 0,01 findet sich zwischen EDSS und jeweils Alter, Vitamin D, Dichte Schenkelhals, T- und Z-Score Schenkelhals mit den jeweiligen Korrelationskoeffizienten von 0,47, -0,443, -0,577, -0,557 und -0,499.

## **Schlussfolgerung**

Patienten mit einer Multiplen Sklerose weisen einen niedrigeren Vitamin D Wert und eine geringere Knochendichte auf als gesunde Personen gleichen Alters, Gewichts und Geschlechts. Beide Parameter korrelieren invers und signifikant mit dem EDSS-Wert. Niedrige Vitamin D Spiegel korrelieren mit einer erniedrigten Knochendichte. Überblickt man die aktuelle Studienlage, scheint der in Deutschland standardmäßig verwendete Vitamin D Serumspiegel von 30ng/ml der angemessene Referenzwert für diese Arbeit zu sein. Wendet man diesen Wert an, besteht für viele MS-Patienten, auch aus dem Patientenkollektiv dieser Arbeit, die Möglichkeit ihren Vitamin D Spiegel auf ein für sie günstigeres Niveau anzuheben. Wie aus anderen Erhebungen bekannt, reproduziert diese Arbeit den Zusammenhang von vermehrter Krankheitsschwere und niedrigen Vitamin D Spiegeln, sowie die Korrelation zwischen höheren Knochendichten und höheren Vitamin D Spiegel. MS-Patienten haben signifikant niedrigere Knochendichteparameter. Die Abnahme der Knochendichteparameter korreliert dabei mit der Zunahme der Erkrankungsschwere der MS. Einem ausreichend hohen Vitamin D Spiegel kommt bei MS-Patienten eine Sonderposition zu, denn durch ihn kann der Krankheitsverlauf positiv beeinflusst werden, ebenso kann einer verminderten Knochendichte entgegengewirkt werden. Menschen mit MS können sich bezüglich ihres Vitamin D Spiegels und ihrer Knochendichte abklären lassen, um weiteren negativen Aspekten ihrer Erkrankung und deren Komplikationen vorzubeugen.

## **2.2 Bone density and vitamin D in MS patients**

### **Introduction**

There are different limit values to define a vitamin D shortage, but according to the most frequently used ones, vitamin D insufficiency is widespread. Both risk and severity of MS correlate with lower vitamin D serum levels. These epidemiological findings can be explained by the effects of vitamin D on the immune system. Vitamin D influences the model illnesses of MS. Lower vitamin D serum levels correlate with lower bone density. So is there a relation between the severity of MS, lower bone density and the vitamin D status?

### **Methods**

34 patients are measured within the study. Every Patient is compared to a matched control person. Age, weight, sex, bone density parameters and the serum calcium and vitamin D level are compiled of every participating person. Progressive form, duration of disease, EDSS-Score and MS medication are additionally measured within the patient group. The correlation coefficients are analysed with a Pearson test. To compare the average values a t-test is made.

### **Results**

Significant differences between the average values of vitamin D serum level, the density of the femur neck and the Z-score femur neck can be found. On the 5 percent significance level the EDSS score correlates with the density and the T-Score of lumbar spine, vitamin D correlates with the density of the femur neck and with the Z-and T-score of the femur neck. On the 1 percent significance level, EDSS correlates respectively with age, vitamin D and T- and Z-score of the femur neck.

### **Conclusion**

MS patients have a lower vitamin D serum level and a lower bone density than their control group. Reviewing the studies, the reference level of 30 ng/ml seems to be the right one to use for this work. According to this value, many MS patients have a vitamin D shortage. This shortage correlates with a higher severity of illness and lower bone density. At the same time, lower bone density correlates with a higher severity of illness. Thus, MS patients could profit from a treatment of their vitamin D shortage. Additionally, they are a risk group for osteoporosis and should therefore be particularly observed regarding their bone health.



### **3 Einleitung**

#### **3.1 Bedeutung der Multiplen Sklerose**

Die Multiple Sklerose (MS) ist mit etwa 122000 betroffenen Menschen (Hein, Hopfenmüller 2000) die häufigste chronisch entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems in Deutschland. Daraus ergibt sich eine Prävalenz von 149/100000 pro Einwohner. Zum Vergleich: Die Fünfjahresprävalenz aller Lungenkrebsarten liegt, laut einem Bericht des Robert Koch Instituts aus dem Jahr 2004, bei 58800 Gesamtbetroffenen (Bertz et al. 2010). Die hohe gesellschaftliche Bedeutung ergibt sich aus den verschiedenen Einschränkungen, die die Erkrankung hervorrufen kann. Ein Beispiel dafür wäre, dass die MS für viele Menschen den Weg in die Erwerbsunfähigkeit bedeutet, was sich in Form von häufigerer frühzeitiger Berentung oder Arbeitsunfähigkeit äußert (Noseworthy et al. 2000).

#### **3.2 Vitamin D und Stoffwechselerkrankungen**

Vitamin D mit Stoffwechselerkrankungen in Verbindung zu bringen ist nicht neu. Während der Industrialisierung waren 90 Prozent der Kinder in europäischen Großstädten von Rachitis betroffen (Holick 2003). Damals wurde die Rolle des Vitamin D in der Pathogenese der Rachitis erkannt und geriet dadurch in den wissenschaftlichen Fokus. Heute ist die damals neue Rolle des Vitamin D im Knochenstoffwechsel unumstritten, dennoch ist Vitamin D Mangel erneut Gegenstand der Forschung. Diesmal im Zusammenhang mit verschiedenen Erkrankungen, darunter Muskelschwäche, vermehrte Anfälligkeit für Tuberkulose, Krebserkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Arthritis, Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Holick 2003, Holick 2007).

Nur wenige Lebensmittel sind von Natur aus reich an Vitamin D. Die endogene Synthese reicht meist nicht aus, um die geringe Aufnahme zu kompensieren. Deshalb besteht in Deutschland nach wie vor in weiten Teilen der Bevölkerung eine Vitamin D Unterversorgung. 56,8 Prozent der Männer und 57,8 Prozent der Frauen haben einen Vitamin

D Wert von unter 50 nmol/l (20ng/ml). Bei 15 Prozent der Männer und 17 Prozent der Frauen besteht ein Vitamin D Spiegel mit Werten von unter 25 nmol/l (10ng/ml) (Hintzpeter, Mensink 2008). Unklar ist weiterhin, ob ein Vitamin D Mangel wirklich das Erkrankungsrisiko für MS-Patienten beeinflusst.

### **3.3 Grundsätzliche Überlegungen zu MS und Vitamin D**

Viele Menschen mit niedrigen Vitamin D Spiegel sind nicht an MS erkrankt, während manche MS-Patienten suffiziente Vitamin D Spiegel haben. Dennoch stellt sich die Frage, ob in diesem Fall nicht ein ähnlicher Zusammenhang besteht, wie der zwischen Nikotinkonsum und Bronchialkarzinomen. Viele langjährige Raucher erkranken nicht an Bronchialkarzinomen und diverse Karzinompatienten haben keine Raucheranamnese. Dennoch ist heute unumstritten, dass Rauchen einen Risikofaktor für die Entwicklung eines Bronchialkarzinoms darstellt. Ebenso könnte ein niedriger Vitamin D Spiegel ein Risikofaktor für die Entwicklung und Progredienz von MS sein.

Einen Hinweis dazu können, ähnlich wie bei der Entdeckung des Zusammenhangs von Rauchen und dem gesteigerten Risiko für Bronchialkarzinome, epidemiologische Daten liefern. Falls es epidemiologische Anhaltspunkte gibt, stellt sich die Frage, ob diese sich pathophysiologisch in einen sinnvollen Zusammenhang bringen lassen und ob dieser dann in klinischen oder experimentellen Studien bestätigt werden kann. Besonders wichtig bei dieser Betrachtung sind die physiologischen und pathophysiologischen Vorgänge im ZNS. Weiterhin könnten etwaige genetische Assoziationen einen Zusammenhang zwischen Vitamin D und MS stützen. Wenn all die oben genannten Voraussetzungen erfüllt sind, muss in einem nächsten Schritt die tatsächliche Wirkung von Vitamin D bei Modellerkrankungen der MS oder bei MS selbst bestätigt werden.

### 3.4 Vitamin D Stoffwechsel im menschlichen Körper

Abb.1:

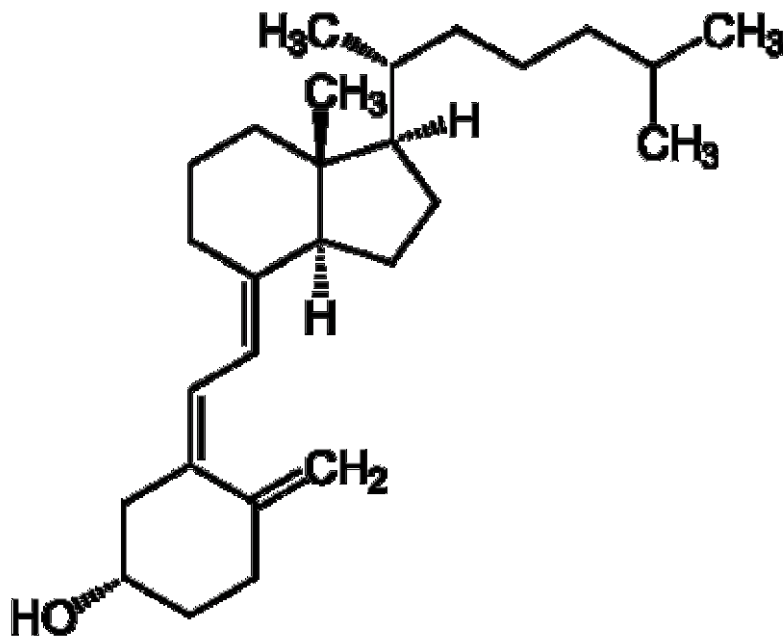


Abb.1 Cholecalciferol als Strukturformel.

Vitamin D3 (Cholecalciferol) (Abb. 1) ist der wichtigste Vertreter der Calciferole und kommt im Stoffwechsel aller Säugetiere vor. Der Mensch kann es exogen zuführen oder unter Einfluss von UVB-Strahlung endogen in der Haut synthetisieren. Vitamin D2 (Ergocalciferol) stammt aus Pflanzen und kann vom Körper nicht synthetisiert werden. Vitamin D2 und D3 gelangen über das Blut, gebunden an das Vitamin D bindende Protein, zur Leber. Mit der Nahrung aufgenommenes Vitamin D wird über Chylomikronen transportiert. Es kann, wie das mithilfe von UV-Licht synthetisierte Vitamin D, in Fettzellen gespeichert werden oder es gelangt ebenfalls zur Leber. Dort wird es zu 25-(OH)Vitamin D (Calcidiol) hydroxyliert.

Abb. 2

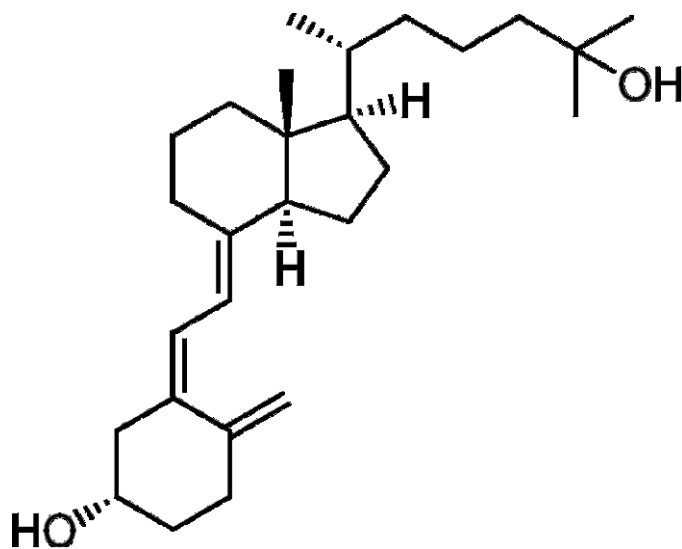


Abb.2 Calcidiol als Strukturformel.

Calcidiol (Abb. 2) gelangt dann wiederum über die Blutbahn zur Niere, wo durch weitere Hydroxylierung das biologisch aktive 1,25Dihydroxyvitamin D (Calcitriol) (Abb. 3) entsteht.

Abb. 3

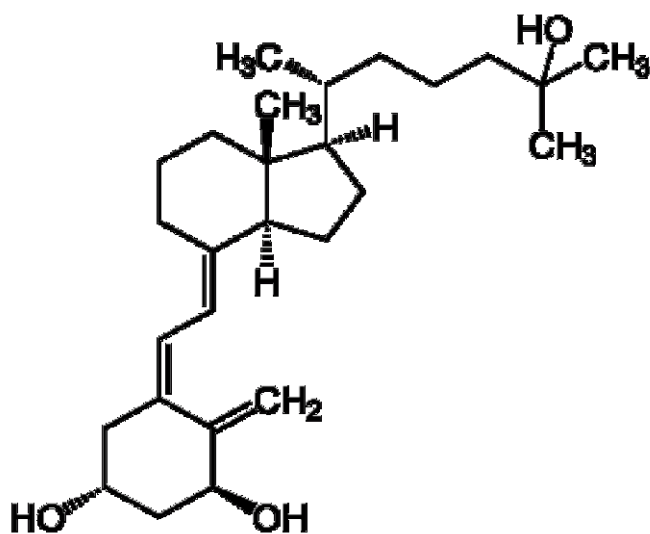


Abb.3 Calcitriol als Strukturformel.

Dieser letzte Schritt ist von Calcium, Phosphat und dem Parathormonspiegel abhängig, die die Aktivität des hydroxylierenden Enzyms, der 1-alpha-Hydroxylase, regulieren (Holick 2007). Der Vitamin D Spiegel wird entweder in ng/ml oder in mmol/L angegeben. 1ng/ml entspricht ungefähr 2,5mmol/L.

Jedoch besitzen auch andere Zellen eine 1-alpha-Hydroxylase Aktivität. Dies lässt auf autokrine und parakrine Funktionen des Vitamin D schließen. Calcitriol wirkt über den intrazellulären Vitamin D Rezeptor, der als Transkriptionsfaktor die Regulation von ca. 6000 Genen steuert. Außer diesem intrazellulären Wirkmechanismus aktiviert Calcitriol viele Signaltransduktionssysteme. Das erklärt die vielseitigen, teilweise schnell eintretenden Effekte von Vitamin D, die über Ionenkanäle und Enzymaktivitäten vermittelt werden (Falkenstein et al. 2000, Döring et al. 2013). In experimentellen Studien und im Tiermodell wurden antiinflammatorische und neuroprotektive Wirkungen des Vitamin D bereits nachgewiesen, teilweise wurden diese Erkenntnisse auch schon am Menschen bestätigt. Vor allem antigen-präsentierende Zellen, als Teil des erworbenen Immunsystems und ihre über Zytokine vermittelte T-Zell –Immunantwort, sind voraussichtlich ein Ansatzpunkt von Vitamin D im Immunsystem (Peelen et al. 2011, Döring et al. 2013).

### **3.5 Epidemiologischer Zusammenhang zwischen Vitamin D und MS**

Studien legen nahe, dass die UV- Exposition besonders in der Kindheit und Jugend Einfluss auf das Erkrankungsrisiko hat. Eine hohe Sonnenexposition ist mit höheren Vitamin D Spiegeln assoziiert, dies scheint das MS-Risiko zu senken (Islam et al. 2007).

Bei Patienten mit einer manifesten MS-Erkrankung wurden epidemiologische Untersuchungen mit der Frage, ob Vitamin D den Erkrankungsverlauf beeinflusst, durchgeführt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass der häufig niedrigere Vitamin D Spiegel auch der Tatsache geschuldet sein kann, dass die hohe Krankheitsaktivität keine ausreichende Aktivität im Freien und damit auch keine ausreichende UV-Exposition zulässt. Diese Studien lassen einen umgekehrten Zusammenhang zwischen der klinischen Schwere der MS und dem Vitamin D Spiegel vermuten (Simpson et al. 2010). Dieser Zusammenhang scheint weltweite

Gültigkeit zu besitzen, eine kürzlich in China durchgeführte Untersuchung bestätigt signifikant niedrigere Vitamin D Spiegel innerhalb der Gruppe der MS-Erkrankten im Vergleich zur Normalbevölkerung und stellt zudem einen Zusammenhang von niedrigeren Vitamin D Spiegeln mit der Krankheitsschwere fest (Zhang et al. 2016). Ebenso korrelieren hohe MS-Prävalenzen mit niedrigen Vitamin D Spiegeln (Pierrot Deseilligny, Souberbielle 2010). Ähnliches gilt auch für die magnetresonanztchnisch-fassbare Krankheitsaktivität und den Serumspiegel des Vitamin D (Embry et al. 2000).

### **3.6 Wirkungen auf zellulärer Ebene und pathophysiologische Plausibilität**

Die Funktion und Expression zahlreicher Immunzellen, darunter besonders die der CD4 positiven T-Helferzellen, werden von Vitamin D beeinflusst. Vitamin D vermindert die Differenzierung von Antigen-präsentierenden Zellen, dies führt zu einer verminderten Aktivierung autoaggressiver T-Zellen (Peelen et al. 2011, Correale et al. 2009). Des Weiteren wird die Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine, wie Tumornekrosefaktor-alpha, Interferon-gamma, Interleukin 2 und Interleukin 17 unterdrückt, die von T-Helferzellen Typ 1 und T-Helferzellen Typ 17 gebildet werden. Gleichzeitig wird die Sekretion antientzündlicher Zytokine, darunter Interleukin 4 und 10, gefördert. Dadurch kommt es zu einem Wechsel von einer primär Th1 vermittelten Immunantwort, zu einer Th2 vermittelten Immunantwort (Peelen et al. 2011, Correale et al. 2009).

Die Differenzierung von regulatorischen T-Zellen und die Funktionsfähigkeit von natürlichen Killerzellen wird durch Vitamin D unterstützt und verbessert (Correale et al. 2009, Yu, Cantorna 2011, Smolder et al. 2009). Die Wirkung auf T-regulatorische Zellen ist im Kollektiv der MS-Patienten bestätigt (Smolders et al. 2009). Zu den Auswirkungen auf natürliche Killerzellen gibt es eine experimentelle Studie mithilfe des Mausmodells, die folgenden Zusammenhang zeigt: Bei ungeborenen Mäusen verringert sich die Zahl der natürlichen Killerzellen und kann durch anschließende Vitamin D Gabe nicht wieder angehoben werden (Yu, Cantorna 2011). Der Einfluss auf die Funktion zytotoxischer CD8 positiver T-Zellen ist noch nicht abschließend geklärt, jedoch legt die bestehende Datenlage

den Verdacht nahe, dass es zu einer Reduktion der zytotoxischen Reaktion kommt. Der Anteil an Interleukin 2 produzierenden, zytotoxischen, CD8 positiven Zellen wird durch die Erhöhung des Vitamin D Spiegels verringert. Die Proliferation aktivierter B-Zellen sowie deren Differenzierung zu Plasmazellen wird durch Vitamin D gehemmt (Peelen et al. 2011). Aufgrund der pathophysiologischen Vorgänge der Demyelinisierung in der MS, die unter Einfluss autoreaktiver T-Zellen, Antikörper und des Komplementsystems stattfindet, wäre die Wirkung einer Vitamin D Substitution auf zellulärer Ebene gut zu erklären.

### **3.7 Vitamin D im ZNS**

Besonders interessant zum Verständnis der Rolle des Vitamin D bei MS sind Untersuchungen, die die Wirkung von Vitamin D im ZNS erforschen. Eine Aktivität der bereits erwähnten 1-alpha-Hydroxylase mit ihren auto- und parakrinen Funktionen kann im ZNS in der Mikroglia und in Neuronen nachgewiesen werden. Ebenso wird der Vitamin D Rezeptor im ZNS exprimiert (Eyeles et al. 2005). Neurotrophe Faktoren wie der „nerve growth factor“ (NGF) und „glia cell line-derived neurotrophic factor“ (GDNF) unterliegen dem Einfluss von Vitamin D. Vitamin D wirkt durch die Hochregulierung dieser neurotrophen Faktoren, die bei Wachstum und Regeneration des Nervensystems eine zentrale Rolle spielen, neuroprotektiv. Dieser Effekt könnte ursächlich für die häufig gefundenen Korrelationen von vermehrter Krankheitsschwere und erniedrigtem Vitamin D Spiegel sein (Döring et al. 2013, Musiol, Feldman 97, Neveu et al. 1994, Sanchez et al. 2002), selbst wenn viele dieser Erkenntnisse bisher nur im Tiermodell gesichert sind.

### **3.8 Genetische Assoziationen von MS und Vitamin D**

Das Allel HLA-DRB1 wird mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer MS in Zusammenhang gebracht (Sawcer et al. 2011). Zudem ist der Nachweis erbracht, dass

Vitamin D die Expression dieses Allels (HLA-DRB1) beeinflusst. Das Allel HLA-DRB1 15-01 besitzt ein „Vitamin D responsive element“ in seiner Promoterregion. Niedrige Vitamin D Spiegel können die Expression von HLA-DRB15-01 im Thymus vermindern, was autoreaktiven T-Zellen ermöglichen könnte, dem Selektionsprozess im Thymus zu entgehen. Dieser Ansatz ist eine wahrscheinliche Hypothese für die gefundene Assoziation (Cocco et al. 2012, Ramagopalan et al. 2009). In einer neuseeländischen Studie wurde 2009 die Assoziation von MS-Risiko und Variationen des Cyp 27 B1 Gens aufgezeigt, welches für die 1 alpha Hydroxylase kodiert (ANZgene 2009). Ein genetischer Hintergrund, der den Zusammenhang von Vitamin D und MS plausibel erscheinen lässt, ist also durchaus vorhanden.

### **3.9 Vitamin D und die Modellerkrankungen der MS**

Obwohl der Nachweis einer für die Praxis relevanten neuroprotektiven Wirkung von Vitamin D beim Menschen noch aussteht, gibt es einige Erkenntnisse, die in diese Richtung weisen. Im Tiermodell können Zusammenhänge durch die experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis (EAE) hergestellt werden, dem Korrelat der MS für Modellversuche. Die EAE ist eine durch Injektion von Proteinen hervorgerufene Entzündung des ZNS bei Mäusen, die in ihrem Pathomechanismus und in ihrem klinischen Erscheinungsbild der MS ähnelt. Es kann gezeigt werden, dass eine prophylaktische Vitamin D Gabe das Auftreten der EAE verhindern kann. Zudem kommt es bei therapeutischer Dosierung zu einer signifikanten Verminderung der Erkrankungsschwere. Die in dieser Studie durch Vitamin D vermittelten Effekte sind jedoch reversibel, bei fallenden Vitamin D Spiegel kommt es zu einer erneuten Verschlechterung der EAE (Cantorna et al. 1996).

In einer weiteren Studie im Mausmodell, bei der Läsionen im Rahmen eines Tierversuches nach dem Cuprizone Modell verursacht werden, wird die Wirkung von Vitamin D auf Demyelinisierungsherde getestet. Auch dort kann ein Rückgang der ZNS-Demyelinisierung gezeigt werden (Wergeland et al. 2011). Beim Cuprizone Modell handelt es sich um einen



Modellversuch zur Pathogenese der MS, bei dem durch Kupferchelatoren künstliche Läsionen im ZNS von Mäusen erzeugt werden.

### **3.10 Therapeutische Anwendung von Vitamin D bei MS**

Die Fragestellung, ob Vitamin D den Krankheitsverlauf von MS-Patienten positiv beeinflussen kann, lässt sich durch Studien zur therapeutischen Anwendung des Vitamin D beantworten. Grundsätzlich werden zu niedrige Vitamin D Spiegel mit einer erhöhten Krankheitsaktivität in Verbindung gebracht. 2010 wurde ein Cochrane Report zu diesem Thema veröffentlicht, der die verschiedenen Studienergebnisse zusammenfasst. Er kommt zu dem Schluss, dass bei aktueller Datenlage keine qualifizierte Aussage zu diesem Thema möglich ist. Das liegt daran, dass bis zu diesem Zeitpunkt die meisten Studien relativ klein waren und die bisher gezeigten Assoziationen eher mäßig als hoch signifikant sind (Jagannath et al. 2010).

### **3.11 Rückschlüsse durch die bisherigen Überlegungen**

Epidemiologisch gibt es gute Gründe, Studien zu MS und Vitamin D durchzuführen. Die gefundenen Verteilungen zeigen eine klare Korrelation zwischen Vitamin D Serum Spiegeln, dem Risiko und der Progredienz der MS, ohne eine Aussage über die Kausalität zu treffen. Die Kausalität kann durch immunologische Wirkungen des Vitamin D vor dem Hintergrund der Pathophysiologie der MS aber vermutet werden.

Unterstützt wird diese These durch den genetischen Zusammenhang von Vitamin D und MS, über die Expression des Allels HLA DRB1 und der Assoziation des MS- Risikos zu Cyp 27 B1. Erkenntnisse aus Modellversuchen und therapeutischen Studien stützen die Plausibilität eines Zusammenhangs von MS und Vitamin D.

### 3.12 Wichtige Studien nach dem Cochrane Report 2010

Erste Ergebnisse einer neueren Studie, die die Rolle des Vitamin D bei Optikusneuritis untersucht, zeigen einen Zusammenhang niedriger Vitamin D Spiegel mit der Ausbildung eines Ödems des Nervus opticus und einem schnelleren Abbau der Myelinscheide. Aufgrund dessen könnte postuliert werden, dass ein ausreichender Vitamin D Spiegel antientzündlich und dem degenerativen Prozess der Demyelinisierung am Sehnerv entgegenwirken könnte (Burton et al. 2013). Allerdings lässt sich nicht in jeder Studie ein Bezug zwischen Vitamin D Spiegel und der klinischen Schwere der Optikusneuritis feststellen. Eine aktuelle Studie kann diesbezüglich in klinischen Tests keinen signifikanten Unterschied zwischen Vitamin D Mangel Patienten und Patienten mit ausgeglichenen Vitamin D Spiegel feststellen (Phil-Jensen et al. 2015).

Eine andere Arbeit der oben genannten Autorin Burton vergleicht direkt eine Vitamin D Hochdosis-Substitution mit einer niedrig dosierten Substitution bei MS-Patienten. Es zeigt sich eine signifikante Risikoreduktion der Schubrate und eine Verminderung der T-Zell Proliferation in der Vitamin D Hochdosis Gruppe, im Vergleich zur Niedrigdosis Gruppe (Burton et al. 2010). Die immunologischen Grundlagen werden an anderer Stelle in der Diskussion ausführlicher erörtert.

Eine weitere - prospektive longitudinale - Studie, die bei Patienten mit schubförmig remittierender MS durchgeführt wurde, geht der Frage nach, ob sehr niedrige Vitamin D Spiegel mit höheren MS-Schubraten assoziiert sind. Es zeigt sich ein umgekehrt linearer Zusammenhang zwischen Vitamin D Spiegel und Schubrate, der gefundene Unterschied ist signifikant (Runia et al. 2012).

Außerdem wurde untersucht, ob die Wirksamkeit einer  $\beta$ -Interferon Behandlung mit unterschiedlichen Vitamin D Spiegel assoziiert ist. Es bestätigte sich zunächst, dass Interferon Therapie eine erhöhte Vitamin D Produktion bei Sonneneinstrahlung mit sich bringt. Als besonders günstig erweist sich bei genannter Interferon-Vitamin D Studie die Kombination aus  $\beta$ -Interferon Therapie und hohen Vitamin D Spiegel. Die Wirksamkeit von Interferonen scheint mit dem Vitamin D Spiegel zusammenzuhängen und entfaltet ihre Wirkung womöglich auch durch eine Anhebung des Vitamin D Spiegels über eine verbesserte Synthese bei Sonneneinstrahlung (Stewart et al. 2012 ).

Der Zusammenhang zwischen Vitamin D und Schubrate lässt sich auch in der MRT-Bildgebung bestätigen, die in einer anderen Studie berücksichtigt wird. Dort zeigt sich bei einem Anstieg des Vitamin D Serumspegels um 10 nmol/l, eine signifikante 12,7 prozentige Reduktion für T1 Gadolinium aufnehmende Herde im MRT. Die gefundenen Unterschiede bestehen unabhängig vom HLA Genotyp der Patienten (Løken-Amsrud et al. 2012).

Eine longitudinale Kohortenstudie prüft, ob der Einfluss des Vitamin D Spiegels auf die Erkrankungsaktivität mit Hilfe eines MRT quantifizierbar ist. Auch hier sind hohe Vitamin D Spiegel mit einer niedrigen Schubrate assoziiert. Der Unterschied ist, bezogen auf die Risikoreduktion der Schubrate, statistisch jedoch nicht signifikant (Mowry et al. 2012). Das folgende Schaubild (Abb. 4) aus der vorgestellten Studie zeigt die Verteilung des relativen Risikos, einen neuen Herd in der T2 Wichtung oder einen neuen in der T1-Wichtung Gadolinium anreichernden Herd zu entwickeln, im Bezug zur niedrig Vitamin D Referenzgruppe, sowie für die verschiedenen Vitamin D Serumspegel Gruppen.

Abb. 4

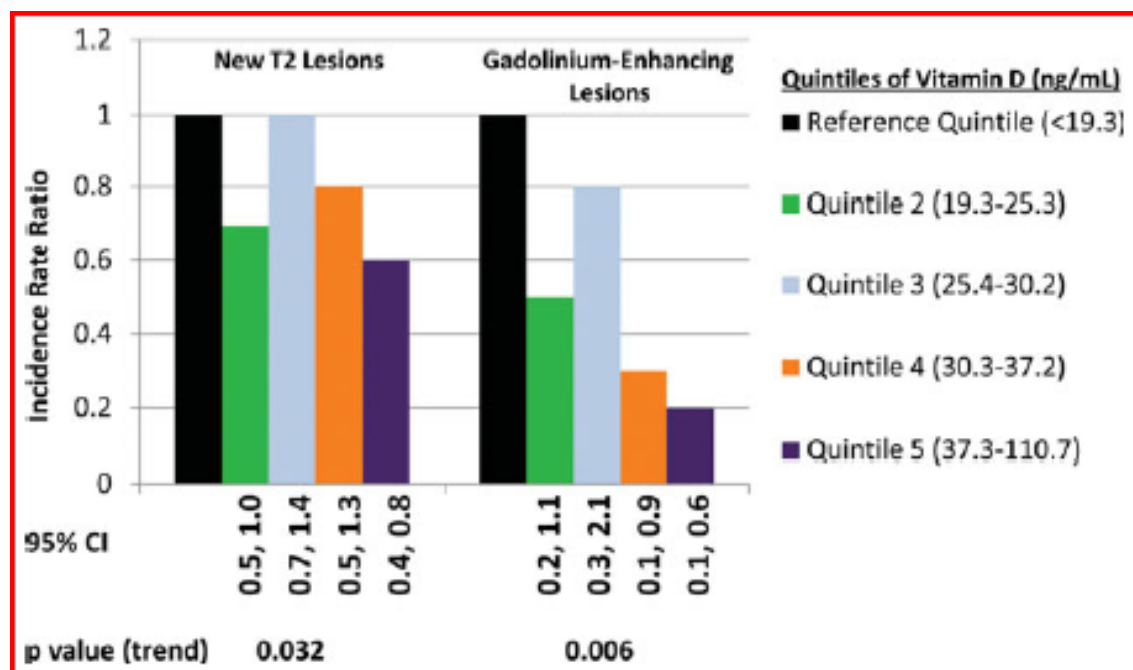


Abb. 4 Darstellung des relativen Risikos eine neue zerebrale Läsion in der T2 Wichtung, beziehungsweise eine Gadolinium anreichernden Läsion in der T1 Wichtung zu entwickeln, bezogen auf das Risiko der niedrig Vitamin D Gruppe.

Diese Studien, welche seit dem Cochrane Report durchgeführt wurden, unterstützen einen Zusammenhang zwischen dem Vitamin D Serumspiegel und der MS, auch wenn nicht alle gemessenen Ergebnisse signifikante Unterschiede erbringen.

### **3.13 Multiple Sklerose und Osteoporose**

Ein neuer Ansatz, der die Fragestellung der bisherigen Studien erweitert, ist in der zunehmenden Komorbidität der Patienten zu sehen. MS-Patienten leiden unter Beeinträchtigung von Koordination, Reflexen und Muskelkraft. Laut DVO-Leitlinien gelten zur Vermeidung osteoporose-assoziiierter Frakturen bestimmte Empfehlungen. Für Männer und Frauen, gerade im höheren Lebensalter, werden Maßnahmen zur Förderung der Muskelkraft empfohlen, da sie zu einer Senkung von proximalen Femurfrakturen und auch zu einer Senkung von Wirbelkörperfrakturen führen (Dachverband Osteologie 2014). Das bedeutet, mangelnde körperliche Aktivität oder die Unfähigkeit körperliche Aktivität auszuüben, sind ein Risikofaktor für Wirbelkörperfrakturen und proximale Femurfrakturen. Bewegung oder verschiedene Formen der Bewegungstherapie haben einen positiven Effekt auf die Knochendichte (Wallace, Cumming 2000). Die enge Korrelation zwischen neuromuskulärer Funktion und Knochendichte ist durch Untersuchungen belegt (Stewart et al. 2002, Visser et al. 1998). Es ist durch Metaanalysen gesichert, dass MS-Patienten im Krankheitsverlauf einen höheren Verlust von Knochenmasse erleiden (Dobson et al. 2012). Unbeantwortet ist bisher, ob die Schwere der MS mit diesem Verlust korreliert.

### **3.14 Osteoporose**

Die Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, die zu einer Verminderung der Knochenmasse und einer mikroarchitektonischen Verschlechterung der Knochenmasse führt.

Ihre Bedeutung ergibt sich aus der damit verbundenen Konsequenz vermehrt auftretender Frakturen und deren Folgen.

Zur Prophylaxe müssen Muskelkraft und Koordination gefördert und Immobilisation vermieden werden. Für MS-Patienten, die sich mit vielfältigen Symptomen konfrontiert sehen, sind diese Forderungen schwer erfüllbar. Nicht nur vor dem Hintergrund eines Symptombefalls des Bewegungsapparats, sondern auch im Hinblick auf das häufig bei MS auftretende Fatigue Syndrom. Oft treten Frakturen nach einem Sturzereignis auf. Wissenschaftlich als wesentliche Risikofaktoren für einen Sturz herausgearbeitet wurden Muskelschwäche und Mobilitätsbeeinträchtigung, Sturzanamnese, Gang und Balancedefizite, Hilfsmittelgebrauch, Sehstörungen, Arthrose, Depression, kognitive Defizite und die Angst vor dem Fallen (Perell et al. 2001). All diese Punkte, Arthrose ausgenommen, treffen für viele MS-Patienten zu, da sie mögliche Symptome der MS sein können. Daher besteht bei MS-Patienten zum einen ein erhöhtes Sturzrisiko. Zum anderen ist auch die Gefahr dabei eine mit einer verminderten Knochendichte einhergehende, Osteoporose-assoziierte Fraktur zu erleiden, höher als in einem gesunden Kollektiv.

Die Leitlinien fordern weiterhin, als Basismaßnahme zur Senkung des Frakturrisikos, den Ausgleich eines sturzbegünstigenden Vitamin D Defizits (Dachverband Osteologie 2014). Eine Kohortenstudie älterer Patienten zeigt weiterhin, dass die Vitamin D Serumkonzentration mit der Sturzrate assoziiert ist (Flicker et al. 2003). Das bedeutet, dass zusätzlich zu dem durch Vitamin D Mangel bestehenden negativen Einfluss auf die Knochendichte die erhöhte Sturzrate als weiterer Risikofaktor dazukommt.

### **3.15 Vitamin D und Osteoporose**

Vitamin D ist bei der Osteomalazie Therapie und Prävention zugleich. Ein konkreter Zusammenhang von Knochendichte und Vitamin D kann durch folgende Untersuchung abgebildet werden: In einer großen Metaanalyse von 2006 werden verschiedene Studienergebnisse zusammengeführt, die Vitamin D in Bezug zu unterschiedlichen Parametern setzen, wie zum Beispiel dem Sturzrisiko, dem Risiko für kolorektale Karzinome,

dem Zahnstatus und unter anderem auch der Knochendichte. Es ergeben sich folgende Diagramme, das Erste bezieht sich auf die Gruppe der 20-49 Jährigen (Abb. 5), das Zweite auf die Gruppe der älter als 50 Jährigen (Abb. 6). In den Diagrammen sind die verschiedenen ethnischen Gruppen der USA repräsentiert. Mit einem Kreis eingetragene Werte stehen für die unter Weißen, mit einem Viereck eingetragene für die unter Schwarzen, und mit einem Dreieck eingetragene Werte für die unter den mexikanisch stämmigen Einwohnern erhobenen Werte.

Abb. 5

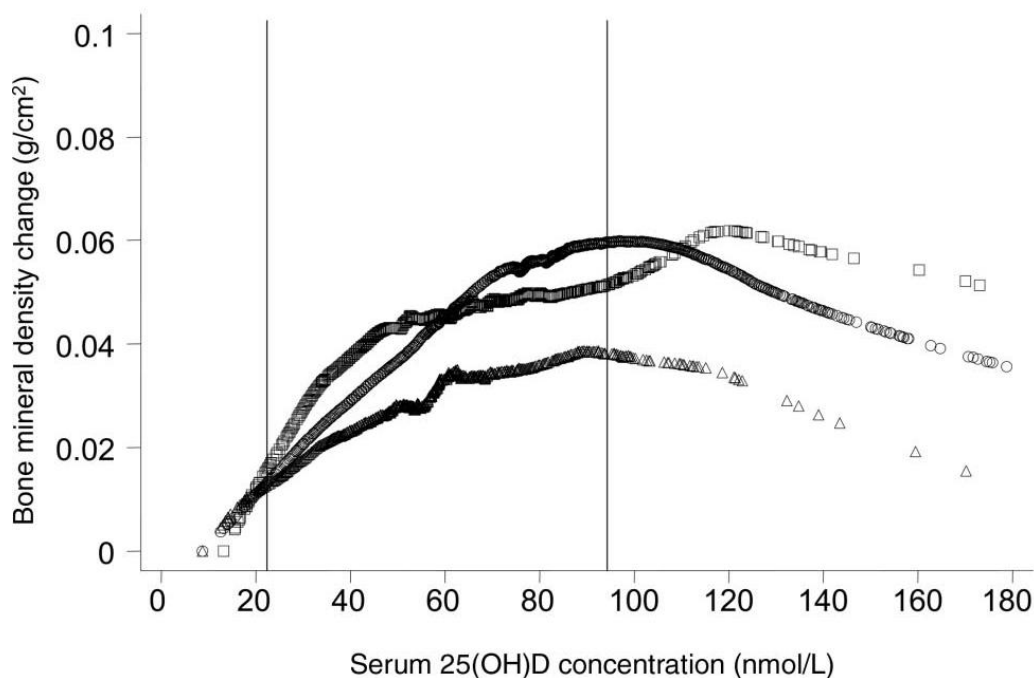


Abb.5 Darstellung der unterschiedlichen Knochendichten im Bezug zum Vitamin D Serumspiegel, innerhalb der verschiedenen Ethnien der USA, in der Gruppe der 20- 49 Jährigen. Mit einem Kreis eingetragene Werte stehen für die unter Weißen, mit einem Viereck eingetragene für die unter Schwarzen, und mit einem Dreieck eingetragene Werte für die unter den mexikanisch stämmigen Einwohnern erhobenen Werte.

Abb. 6

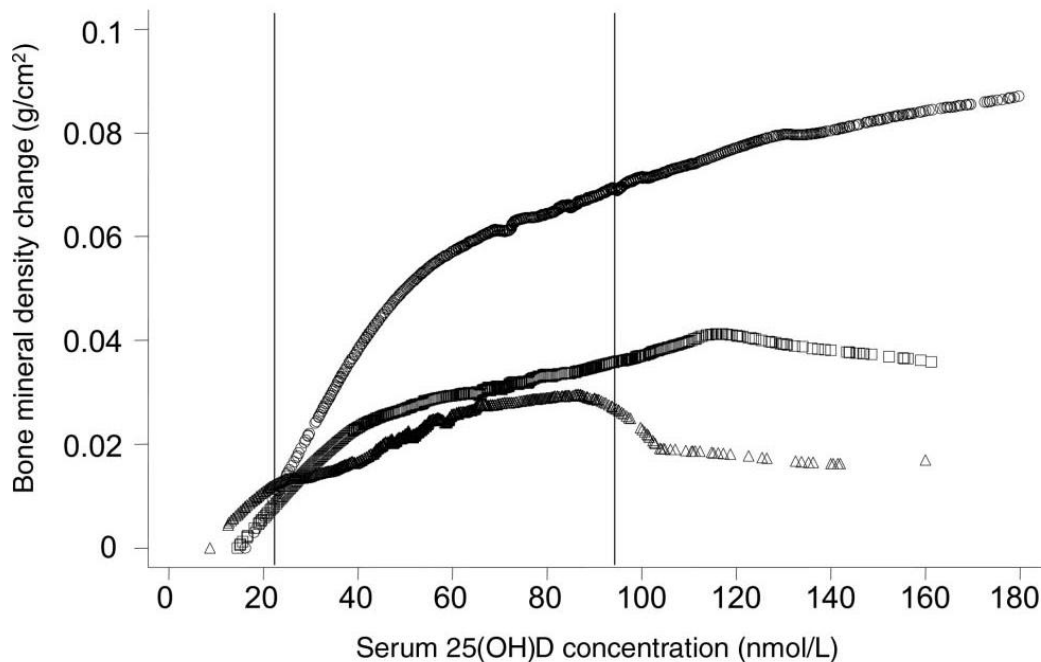


Abb.6 Darstellung der unterschiedlichen Knochendichten im Bezug zum Vitamin D Serumspiegel, innerhalb der verschiedenen Ethnien der USA, in der Gruppe der über 50 Jährigen. Mit einem Kreis eingetragene Werte stehen für die unter Weißen, mit einem Viereck eingetragene für die unter Schwarzen, und mit einem Dreieck eingetragene Werte für die unter den mexikanisch stämmigen Einwohnern erhobenen Werte.

Es wird jeweils das Quintil des niedrigsten Vitamin D Spiegels mit dem Quintil des höchsten Vitamin D Spiegels verglichen, dabei zeigt sich in allen Beobachtungsgruppen ein signifikanter Unterschied. Als ideal für die Knochengesundheit erweist sich, wie oben dargestellt, ein Vitamin D Spiegel von 90-100 nmol/L (36-40ng/mL)(Bischoff-Ferrari et al. 2006).

Besonders bei Älteren hat die Knochendichte einen hohen Prädiktionswert für das Frakturrisiko (Cummings et al.). Andere Osteoporoseformen des Erwachsenen gehen oft mit einem Vitamin D Mangel einher, der zu einer weiteren Verminderung der Knochendichte beiträgt.

In islamisch geprägten Ländern gibt es in manchen Kulturkreisen strenge Kleidungs Vorschriften für Frauen, die zur Folge haben, dass trotz der günstigen

Sonneneinstrahlung viele erwachsene Frauen unter einem Vitamin D Mangel leiden. Bei diesen Frauen zeigte sich in Studien, dass es zu einem erhöhten Knochenumsatz und damit vermehrt zu Osteoporose kommt (Ragab et al. 2013). Niedrige Vitamin D Spiegel werden mit Nachteilen bezüglich Risiko und Krankheitsverlauf der Multiplen Sklerose und mit Nachteilen für die Knochengesundheit in Zusammenhang gebracht. Sinnvoll ist deshalb eine Untersuchung, ob MS-Betroffene niedrigere Knochendichtewerte haben als ihre Kontrollgruppe.

### **3.16 Abschließende Fragestellung**

Durch die oben beschriebenen Zusammenhänge zwischen Vitamin D Mangel und Multipler Sklerose sowie durch die Assoziationen von Vitamin D Mangel und Osteoporose und die deutlichen Hinweise eines erhöhten Osteoporose-Risikos bei manifester MS, ergibt sich die folgende Fragestellung:

**Haben MS-Patienten erniedrigte Vitamin D Spiegel und eine erniedrigte Knochendichte und gibt es einen Zusammenhang dieser Parameter mit dem Schweregrad der MS?**

Außerdem wurden Daten zur Krankheitsdauer, MS-Form und der Therapie erhoben, um eventuelle weitere Korrelationen zu erfassen. Der Calcium-Spiegel wird bestimmt, um eine Störung im Calciumstoffwechsel auszuschließen (z.B. primärer/ sekundärer Hyperparathyroidismus).

Die Studie beansprucht einen besonderen Wert für MS-Patienten, da eine Komorbidität von MS und Osteoporose in Zukunft direkte Konsequenzen für die Therapie von MS-Patienten haben könnte. MS-Patienten könnten, bei postuliertem erhöhtem Osteoporoserisiko mit verbundenen Komplikationen wie Frakturen, prophylaktisch einer osteologischen Untersuchung unterzogen werden. Denn besonders im frühen Krankheitsstadium könnte die Risikogruppe von suffizienten Vitamin D Spiegeln profitieren, sowohl hinsichtlich der Multiplen Sklerose als auch einer möglichen Osteoporose. Eine aktuelle Studie, die die



Behandlung von auf MS spezialisierten Neurologen mit der Behandlung nicht spezialisierter Neurologen vergleicht, kommt zu dem Ergebnis, dass niedrige Vitamin D Spiegel bei der Therapieplanung immer noch von vielen Neurologen nicht berücksichtigt werden (Kurtuncu et al. 2015). Daher sind weitere Studien wie die Vorliegende auf diesem Gebiet notwendig, um den Nutzen suffizienter Vitamin D Spiegel in der Behandlung der MS zu prüfen und um ausgeglichene Vitamin D Spiegel als Therapiesäule bei MS-Erkrankten zu etablieren.

## 4 Material und Methoden

### 4.1 Untersuchungsgruppe

Die Teilnehmer der Studie sind Mitglieder verschiedener saarländischer Selbsthilfegruppen, Patienten der neurologischen Abteilung der SHG-Klinik Merzig oder des MVZ Merzig. Bei den in die Studie eingeschlossenen Personen ist die Diagnose einer Multiplen Sklerose nach den McDonald-Kriterien durch die behandelnden Ärzte im Vorfeld verifiziert worden. Die Kontrollgruppe besteht aus freiwilligen, gesunden Probanden mit vergleichbaren Merkmalen hinsichtlich Alter, Gewicht und Geschlecht (Matching). Die folgenden Abbildungen (Abb. 7-10) illustrieren die vergleichbaren Merkmale Alter und Gewicht zwischen den beiden Gruppen.

In jeder Gruppe befinden sich jeweils 9 Männer und 25 Frauen, dieses Verhältnis ergibt sich aus der krankheitsimmanenten Geschlechterverteilung.

Abb. 7 und 8

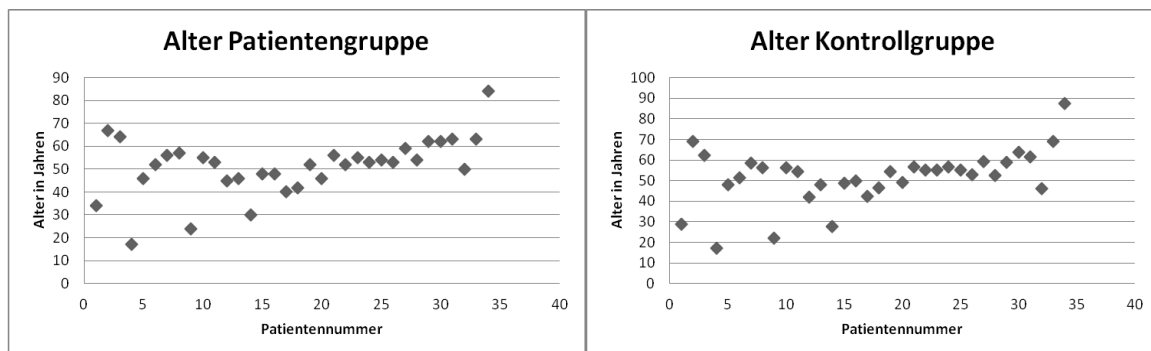


Abb. 7 und 8 Gegenüberstellung der Altersverteilung der Patienten und Kontrollgruppe.

Abb. 9 und 10

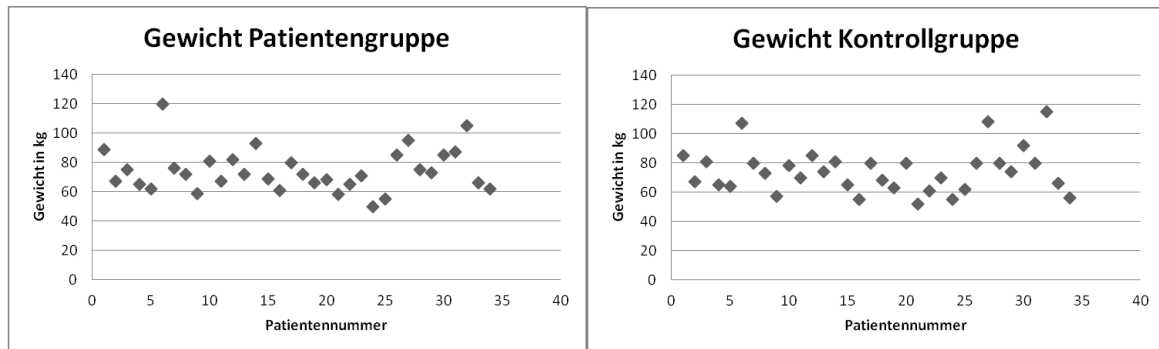


Abb. 9 und 10 Gegenüberstellung der Gewichtsverteilung von Patienten und Kontrollgruppe.

## 4.2 Studienprotokoll

Bei allen teilnehmenden Personen wird zur Analyse des aktuellen Vitamin D und Calcium Spiegels eine Blutentnahme durchgeführt. Nicht erfasst werden Kofaktoren, die den Vitamin D Spiegel beeinflussen wie Rauchen, Ernährungsgewohnheiten und Sonnenexposition. Darüber hinaus wird die Knochendichte bestimmt. Zusätzlich werden bei der Patientengruppe die Verlaufsform, die kumulative Kortisondosis, die Krankheitsdauer, die relevante Medikation und der Wert auf der Expanded Disability Status Scale (EDSS) dokumentiert. Der EDSS-Wert wird vom Untersucher ggf. ermittelt, sofern kein aktueller Status aktenkundig ist. Abb. 11 gibt einen Überblick über die Schweregradeinteilung mithilfe des EDSS-Scores.

Abb. 11

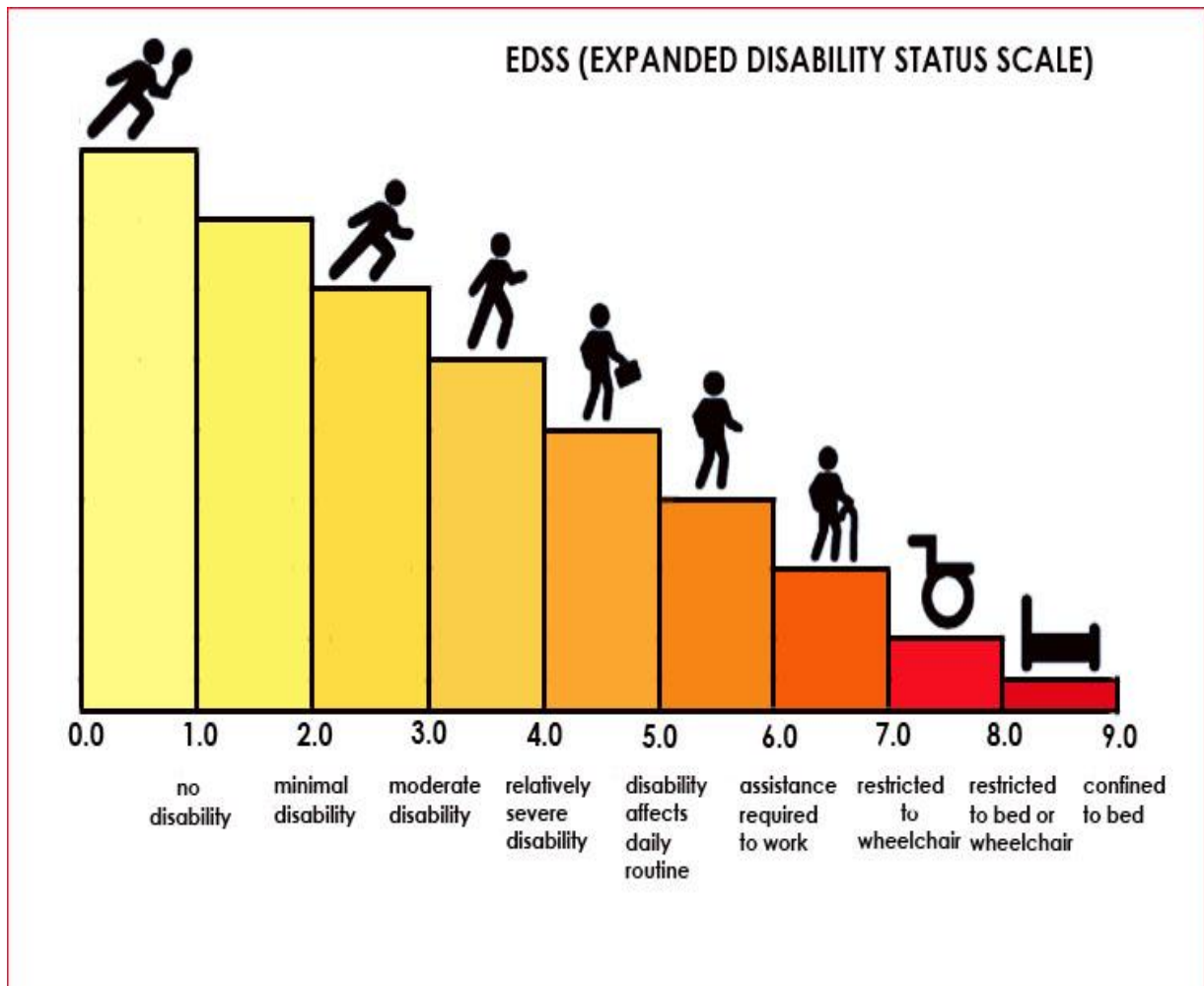


Abb.11 Anschauliche Darstellung der Behinderungsgrade anhand der Zahlenwerte des EDSS Scores.

### 4.3 Knochendichtemessung

Die Knochendichtemessung wird mit einem Lunar DPX Pro Messgerät durchgeführt, welches nach dem Prinzip der dualen Röntgen-Absorptiometrie (DXA-Technologie) arbeitet. Dabei werden zwei Röntgenaufnahmen mit unterschiedlicher Röntgenenergie angefertigt. Aus der Abschwächung dieser beiden Strahlen lässt sich, mithilfe eines aus ihnen gebildeten Koeffizienten, eine Aussage über das durchdrungene Gewebe machen. Es ist möglich

zwischen Knochen und Weichgewebe zu unterscheiden, dadurch lässt sich der Anteil der Schwächung des Röntgenstrahls durch das Weichgewebe subtrahieren und eine genaue Aussage über die Knochendichte kann getroffen werden. Das beschriebene und verwendete Verfahren stellt nach den derzeitigen Empfehlungen des Dachverbands der Osteologie den Goldstandard für Knochendichtemessungen dar.

Die Knochendichte wird zum einen absolut als Flächendichte in  $\text{g/cm}^2$  angegeben, zum anderen werden T- und Z-Score aufgeführt. Bei dem Z-Score handelt es sich um die Abweichung des Messwertes vom alters- und geschlechtsspezifisch zu erwartenden Wertes, ausgedrückt als Vielfaches der Standardabweichung. Der T-Score berücksichtigt nicht das Alter des Patienten, sondern bezieht sich auf die geschlechtsabhängige peak bone mass, also die maximal im Leben zu erreichende Knochendichte, ebenfalls ausgedrückt als Vielfaches der Standardabweichung. Der T-Score wird von der WHO als Diagnosekriterium zur Diagnosestellung der Osteoporose und Osteopenie herangezogen (Abb.12). Die auf dem T-Score beruhende Definition der Osteoporose gilt erst nach Ausschluss anderer Erkrankungen, die mit einer Verminderung der Knochendichte einhergehen können.

Abb. 12

<b>Grad 0</b>	Osteopenie	Knochenmineralgehalt vermindert (T-Score: -1 bis -2,5), keine Frakturen
<b>Grad 1</b>	Osteoporose	Knochenmineralgehalt vermindert (T-Score: <-2,5), keine Frakturen
<b>Grad 2</b>	Manifeste Osteoporose	Knochenmineralgehalt vermindert (T-Score: <-2,5), 1 bis 3 Wirbelkörperfrakturen
<b>Grad 3</b>	Fortgeschrittene Osteoporose	Knochenmineralgehalt vermindert (T-Score: <-2,5), multiple Wirbelkörperfrakturen, oft auch extraspinale Frakturen

Abb.12 Schweregradeinteilung der Osteoporose basierend auf der Klassifizierung der WHO, nach einem Vorschlag der deutschen Gesellschaft für Rheumatologie.

#### **4.4 Laboranalytik**

Die Calcium-Bestimmung erfolgt mit einem Gerät der Firma Beckmann Coulter (Ah5400) nach der Cresolphthalein-Methode. Dabei reagieren Calciumionen in einem alkalischen Medium mit o-Cresolphthalein-Komplexen und bilden zusammen einen violetten Komplex. Anschließend wird photometrisch die Extinktion der gebildeten Komplexe bei Licht der Wellenlänge 570/660nm gemessen. Der dabei gefundene Extinktionsanstieg ist direkt proportional zur Calciumkonzentration in der Probe.

Die quantitative Bestimmung des gesamten 25-OH-Vitamin D Serumspiegels wird mit einem Gerät der Firma Diasorin (LIAISON) durchgeführt. Bei dem Test handelt es sich um ein direktes, kompetitives Chemilumineszenz-Immunoassay. Während der ersten Inkubation der Probe mit der Festphase wird Vitamin D von seinem Bindeprotein gelöst und bindet an den spezifischen Antikörper auf der Festphase. Anschließend wird Vitamin D, welches an ein Isoluminolderivat gebunden ist, als Indikator hinzugefügt. Es folgt ein Spülzyklus. Daraufhin wird mit Hilfe des Isoluminolderivats eine Blitz-Chemilumineszenzreaktion ausgelöst. Das Lichtsignal wird mit Hilfe eines Fotovervielfachers in relativen Lichteinheiten gemessen und ist umgekehrt proportional zur Konzentration von 25-OH-Vitamin D in der Probe.

#### **4.5 Statistische Verfahren**

Alle Auswertungen werden mit Hilfe von SPSS durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgt mit Unterstützung des Instituts für medizinische Biometrie der Universität Homburg durch Herrn Professor Wagenpfeil. Aufgrund der Art der Daten werden zu der rein deskriptiven Statistik auch spezielle statistische Verfahren angewandt. Die Korrelationskoeffizienten von Probanden und Kontrollgruppe (zweiseitig) werden nach Pearson bestimmt, da sich diese Methode zur Auswertung quantitativ stetiger Daten, in diesem Fall Alter, Gewicht, EDSS, Vitamin D, Calcium und Knochendichteparameter, eignet. Außerdem wird zusätzlich zu den Korrelationen die Signifikanz für den Test der Nullhypothese mit angegeben. Zur Prüfung der Abweichung der Mittelwerte wird ein

parametrisches Verfahren, der t-Test für unverbundene Stichproben, eingesetzt. Zur anschaulicheren Darstellung werden einige Parameter graphisch in Form von Punktdiagrammen gegeneinander aufgetragen.

#### **4.6 Abbildungen**

Abbildungen wurden mit Office-Programmen, der Website [www.diagrammerstellen.de](http://www.diagrammerstellen.de) sowie SPSS erstellt. Externe Quellen sind gesondert gekennzeichnet und finden sich im Abbildungsverzeichnis.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Übersicht Patientengruppe

Tab. 1 Übersicht über die Daten der Patientengruppe

Geschlecht	Geburtsjahr	Alter	Gewicht	Kdauer	EDSS	Medikament	MS-Form	Vitamin D	Calcium	Dichte LWS	T-Score LWS	Z-Score LWS	DichteSH	T-Score SH	Z-Score SH
w	77	34	89	1	0	Copaxone	sr	19	2,44	1,074	-0,9	-1,7	0,839	-1,2	-1,7
w	43	67	67	10	4	Copaxone	sr	4	2,27	0,87	-2,6	-1	0,775	-1,9	-0,7
w	47	64	75	8	0	keine	sr	16,9	2,18	1,145	-0,5	0,8	0,887	-0,8	0,4
m	95	17	65	2	0	Interferon	sr	11,2	2,31	0,947			1,125		
w	65	46	62	2	0	keine	sr	24,1	2,14	1,101	-0,8	-0,6	1,065	0,7	1,1
w	60	52	120	18	6,5	Famprya/ Azathioprin	sp	6,2	2,23	1,199	0,2	-0,4	0,833	-1,2	-1,4
m	55	56	76	15	2,5	Interferon	sr	31,6	1,82	1,005	-1,8	-1,4	0,938	-1	-0,2
m	55	57	72	9	3,5	keine	sp	19,1	2,36	1,077	-1,2	-0,7	0,833	-2	-1,3
w	87	24	59	2	0	Interferon	sr	27,8	1,83	1,139	-0,3	-0,1	0,833	-1,4	-1,3
w	57	55	81	28	3,5	keine	sr	26,9	2,38	1,513	2,8	3	1,218	1,8	2,1
w	59	53	67	20	6	Gabapentin	sp	10,5	2,33	0,98	-1,8	-1,3	0,638	-3	-2,6
m	67	45	82	25	6,5	Copaxone	sr	4	2,31	0,852	-3,1	-3,1	0,723	-2,8	-2,6
w	66	46	72	3	1	Interferon	sr	24,5	2,18	1,19	-0,1	-0,2	1,071	0,6	0,6
w	81	30	93	8	2,5	Tysabri/ Baclofen	sr	22,4	2,29	1,335	1,3	0,4	1,132	1,4	0,7
w	64	48	69	8	1	Interferon	sr	23,6	2,26	1,314	1,1	1,2	1,103	0,9	1
w	63	48	61	18	1	Copaxone	sr	41,7	2,36	1,292	0,9	1,4	0,985	-0,1	0,3
m	72	40	80	10	3,5	Interferon	sr	25	2,17	1,135	-0,4	-0,9	1,168	1,4	1,1
w	70	42	72	21	6	Famprya/ Azathioprin	sp	10,1	2,27	0,81	-3,1	-3,3	0,63	-3,1	-3,2
w	59	52	66	0,5	3	keine	sr	11,6	2,42	1,071	-0,9	-0,3	0,834	-1,2	-0,7
w	66	46	68	7	1	keine	sr	10,6	2,22	1,286	0,9	0,9	1,083	0,9	1,1
w	56	56	58	6	3	Copaxone	sr	21,4	2,32	1,198	0,1	1,3	1,016	0,1	1
w	60	52	65	19	5	Interferon	sr	12,6	2,4	1,02	-1,3	-0,8	0,731	-2,1	-1,6
w	56	55	71	22	4,5	Copaxone	sr	46,5	2,33	0,843	-2,8	-2	0,735	-2,2	-1,5
w	57	53	50	20	6,5	Tysabri/ Baclofen	sr	11,1	2,2	0,98	-1,7	-1,1	0,767	-1,9	-1,3
w	58	54	55	10	6,5	Baclofen	sp	8,4	2,32	0,944	-2	-0,9	0,602	-3,3	-2,5
w	59	53	85	14	4	Interferon	sr	8,5	2,3	1,092	-0,7	-0,8	0,766	-1,8	-1,6
m	53	59	95	39	7	keine	sp	9,4	2,14	0,942	-2,1	-2,4	0,803	-2,2	-2
m	58	54	75	8	1,5	Copaxone	sr	20,8	2,29	1,176	-0,5	-0,2	0,827	-1,9	-1,1
w	50	62	73	30	5,5	keine	sp	9	2,38	1,013	-1,4	-0,4	0,794	-1,7	-0,9
m	50	62	85	8	3,5	keine	sr	15,1	2,31	1,117	-0,7	0	0,924	-0,6	-0,1
w	49	63	87	37	6	Interferon	sr	8,6	2,35	1,339	1,3	2,1	0,939	-0,3	0,2
m	62	50	105	12	8	keine	sp	11,5	2,29	1,045	-1,5	-2	0,775	-2,4	-2,5
w	41	63	66	48	6,5	keine	sp	25,6	2,27	1,012	-1,6	-0,2	0,824	-1,5	-0,5
w	28	84	62	31	6	keine	sp	15	2,51	1,197	0,1	2,2	0,937	-0,4	1,8



## 5.2 Übersicht Kontrollgruppe

Tab.2 Übersicht über die Daten der Kontrollgruppe

Geschlecht	Geburtsjahr	Alter	Gewicht	Vitamin D	Calcium	Dichte LWS	T-Score LWS	Z-Score LWS	Dichte SH	T-Score SH	Z-Score SH
w	1982	28,9	85	29,4	2,35	1,026	-1,3	-1,9	0,894	-0,9	-1,4
w	1943	69,2	67	17,3	2,18	1,044	-1,1	0,5	0,879	-1	0,3
w	1947	62,2	81	29,4	2,29	1,021	-1,3	-0,6	0,873	-1,1	-0,6
m	1995	17	65	9	2,29	1,052			0,893		
w	1964	48,1	64	25,6	2,31	1,145	-0,3	0	0,86	-1,2	-0,9
w	1960	51,4	107	35,6	2,21	0,97	-1,7	-2,4	0,762	-2	-2,4
m	1952	58,6	80	13,6	2,14	1,283	0,5	0,8	1,098	0,1	0,6
m	1957	56,4	73	20,4	2,27	1,258	0,3	0,8	1,135	0,5	1,4
w	1991	22	57	33,3	2,35	0,968	-1,8	-1,5	1,111	0,9	1,1
w	1956	56,1	78	27,9	2,14	1,399	1,8	2,3	1,3	2,5	2,9
w	1958	54,4	70	34,4	2,3	1,194	0,1	0,7	0,974	-0,2	0,3
m	1969	42,1	85	27,5	2,42	0,922	-2,5	-2,7	1,057	-0,3	-0,1
w	1964	47,9	74	29	2,41	0,919	-2,1	-2,2	1,002	0	0,1
w	1985	27,6	81	5,9	2,31	1,247	0,6	0	1,101	0,8	0,4
w	1962	48,7	65	34,9	2,44	1,078	-0,9	-0,6	0,799	-1,7	1,4
w	1962	49,9	55	26	2,25	1,083	-0,8	-0,1	0,948	-0,4	0,2
m	1969	42,2	80	6,2	2,34	1,278	0,5	0,5	1,209	0,9	1,2
w	1966	46,6	68	38,8	2,47	1,19	-0,5	-0,5	0,966	-0,3	-0,1
w	1957	54,3	63	19,3	2,29	0,948	-1,9	-1,1	0,849	-1,3	-0,6
w	1963	49,1	80	14,1	2,33	1,201	0,2	0	1,005	0	0
w	1954	56,5	52	21,2	2,22	0,993	-1,6	-0,2	0,679	-2,7	-1,6
w	1956	55,2	61	40,2	2,35	0,848	-2,8	-1,8	0,913	-0,7	0
w	1955	55,3	70	38,6	2,2	0,879	-2,5	-1,9	0,849	-1,3	-0,7
w	1955	56,5	55	19,1	2,29	0,924	-2,1	-0,9	0,737	-2,2	-1,2
w	1956	55,1	62	22	2,55	1,279	0,8	1,7	0,805	-1,6	-0,9
w	1958	52,9	80	35,1	2,31	1,091	-0,7	-0,6	1,101	0,8	1
m	1953	59,1	108	27	2,22	1,325	0,9	0,5	1,08	-0,1	0
m	1957	52,6	80	32,3	2,22	0,846	-3,1	-3	0,729	-2,8	-2,3
w	1950	59	74	48,7	2,37	1,032	-1,2	-0,4	0,931	-0,6	0
m	1948	63,7	92	47,8	2,22	1,7	4	3,9	1,22	1	1,4
w	1950	61,6	80	11	2,13	1,421	2	2,8	1,111	0,9	1,5
m	1964	46,1	115	21,6	2,18	1,063	-1,3	-1,9	1,326	1,8	1,7
w	1941	69,2	66	28,2	2,08	1,038	-1,2	0,4	0,806	-1,6	-0,3
w	1924	87,3	56	14,3	2,66	1,21	0,3	2,5	0,938	-0,5	1,9

## 5.3 Medikamentenprofil

Von den 34 Patienten der MS Gruppe nehmen zum Zeitpunkt der Untersuchung 9 Interferone zur Schubprophylaxe, 7 nehmen Copaxone und 2 nehmen Natalizumab zur krankheitsmodifizierenden Monotherapie. Die beiden Patienten, die auf Natalizumab

eingestellt sind, werden zusätzlich symptomatisch mit Baclofen behandelt. Zwei Patientinnen werden mit Fampyridin und Azathioprin behandelt. Insgesamt nehmen 14 Patienten keine Medikamente zur Schubprophylaxe, davon erhält eine Patientin symptomatisch Baclofen und eine andere alternativ Gabapentin. Von diesen 14 Patienten ohne Medikation ist die MS bei 8 Patienten bereits in einen sekundär progredienten Verlauf übergegangen, 5 Patienten sind bei einem langjährigen Krankheitsverlauf seit längerer Zeit ohne Medikation schubfrei und ein Patient lehnt eine Schubprophylaxe ab. Die Form der Schubprophylaxe findet keinen Eingang in die Auswertung, da kein Zusammenhang zwischen einer Prophylaxe mit  $\beta$ -Interferon und Knochendichte besteht (Ayatollahi et al. 2013).

#### **5.4 Krankheitsform**

24 Patienten weisen einen schubförmig-remittierenden Verlauf auf und bei 10 Erkrankten ist die Krankheit in eine sekundär-progrediente Verlaufsform übergegangen.

## 5.5 Krankheitsschwere

Insgesamt haben 18 Personen mit einem EDSS kleiner 4 teilgenommen (hellgrau), 5 Personen haben einen EDSS der größer gleich 4, aber kleiner 6 ist (grau). 11 Personen liegen mit ihrem EDSS bei einem Wert der größer gleich 6 ist (schwarz). Der mittlere EDSS beträgt 3,68.

Abb. 13

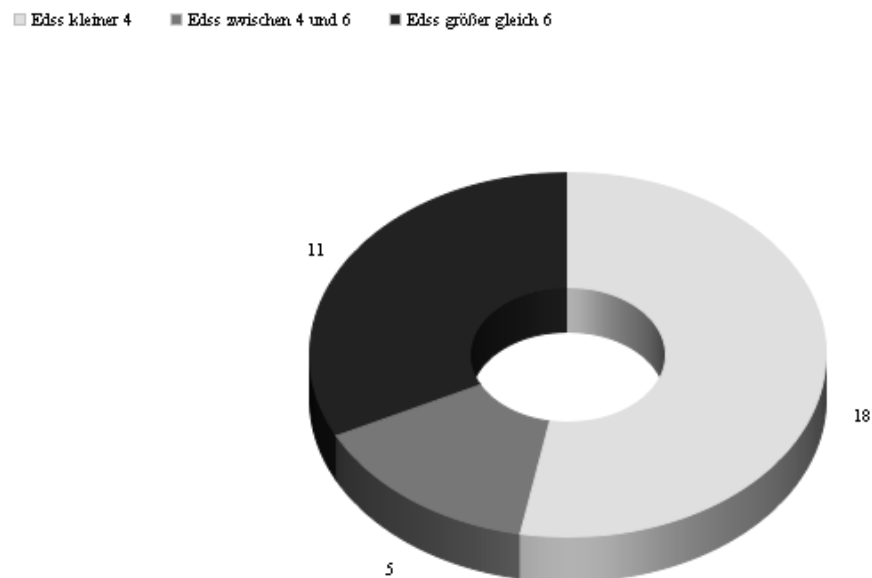


Abb.13 Kuchendiagramm zur Darstellung der EDSS Verteilung der Studienteilnehmer.

## 5.6 Krankheitsdauer

6 der Erkrankten sind seit maximal 2 Jahren betroffen (hellgrau), bei 8 Personen dauert die MS seit mehr als 2, aber weniger als 10 Jahren (grau), an und 20 sind länger als 10 Jahre betroffen (schwarz). Dargestellt in Abbildung 14. Es ergibt sich eine mittlere Krankheitsdauer von 15,279 Jahren.

Abb. 14

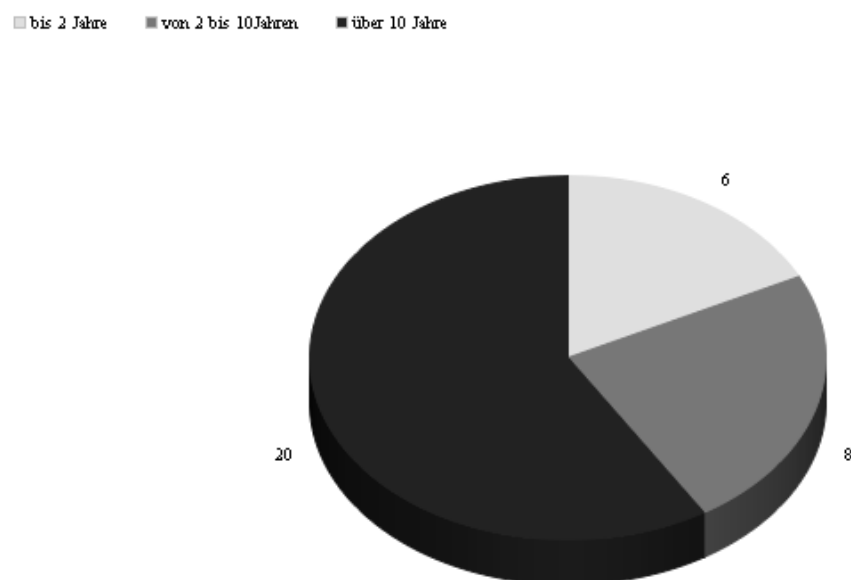


Abb.14 Kuchendiagramm zur Darstellung der Krankheitsdauer der Studienteilnehmer.

## **5.7 Kortisondosis**

Alle Patienten erhielten in ihrer Krankheitsgeschichte mindestens eine Kortisonstoßtherapie. In Studien konnte kein Zusammenhang zwischen Kortisonstoßtherapien und der Knochendichte hergestellt werden (Ayatollahi et al. 2013), daher findet die Zahl der Stoßtherapien keinen Eingang in die statistische Auswertung. Kein Patient erhielt eine Dauertherapie mit täglicher Kortisoneinnahme.

## **5.8 Vitamin D Spiegel**

In der Gruppe der MS-Patienten weisen nur 3 Patienten einen Vitamin D Serumspiegel größer als 30ng/ml auf (schwarz), was den Referenzwert des für die Messung zuständigen Labors darstellt. 15 Probanden haben einen Wert zwischen 15ng/ml und 30 ng/ml (hellgrau), die restlichen 16 liegen darunter (grau).

Abb. 15

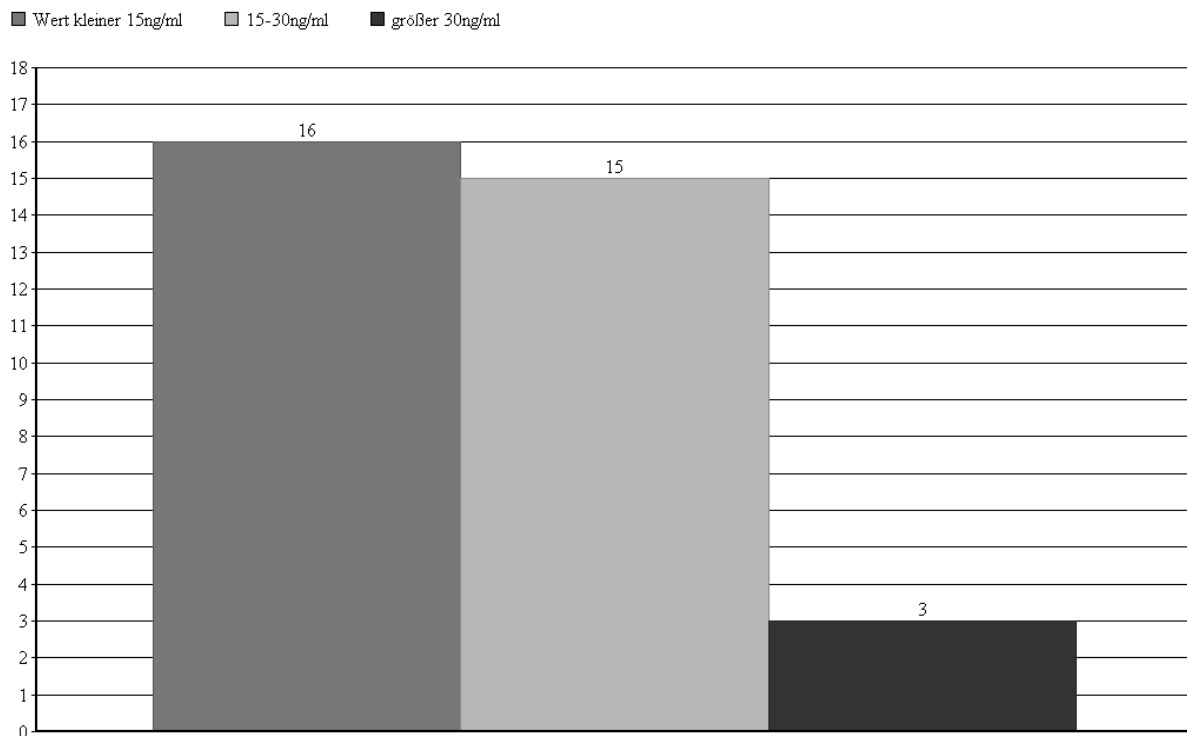


Abb.15 Balkendiagramm zur anschaulichen Darstellung der Vitamin D Spiegel innerhalb der Studiengruppe.

## 5.9 Knochendichte

Gemäß der WHO-Definition erfüllen 14 Personen innerhalb der MS-Gruppe die Diagnosekriterien einer Osteopenie, 6 Personen sogar die einer Osteoporose. Dabei reicht es, wenn die Kriterien entweder an Schenkelhals oder Lendenwirbelsäule erfüllt sind.

### **5.10 Calcium Messung**

Die ermittelten Calcium-Spiegel befanden sich bei allen untersuchten Personen im Normbereich, eine signifikante Differenz bestand nicht.

### 5.11 Statistische Auswertung

Tab.3 Mittelwerte von Untersuchungs und Kontrollgruppe im Vergleich

Gruppe	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Vitamin MS	34	17,479	10,0585	1,7250
D Kontrollen	34	26,021	10,9775	1,8826
Calcium MS	34	2,2700	,14110	,02420
Kontrollen	34	2,2968	,12145	,02083
Dichte MS	34	1,09568	,160418	,027511
LWS Kontrollen	34	1,11397	,186717	,032022
T-Score MS	33	-,761	1,3752	,2394
LWS Kontrollen	33	-,627	1,5340	,2670
Z-Score MS	33	-,379	1,4525	,2529
LWS Kontrollen	33	-,209	1,6345	,2845
Dichte MS	34	,88979	,162316	,027837
SH Kontrollen	34	,96882	,164739	,028253
T-Score MS	33	-1,036	1,4046	,2445
SH Kontrollen	33	-,433	1,2447	,2167
Z-Score MS	33	-,603	1,4061	,2448
SH Kontrollen	34	,126	1,1915	,2043

Bereits in der deskriptiven Statistik (Tab.3) finden sich deutliche Unterschiede der Mittelwerte. Die Vitamin D Spiegel der Patientengruppe unterscheiden sich im Mittel mit 17,48 von dem der Kontrollgruppe mit 26,02. Auch bei den Dichteparametern sind Unterschiede der Mittelwerte zu erkennen. Standardabweichung und Standardfehler sind ähnlich.

So liegt die Dichte am Schenkelhals in der MS-Gruppe bei  $0,8898\text{g/cm}^2$ , während sie in der Kontrollgruppe bei  $0,9688\text{g/cm}^2$  liegt. Die Standardabweichung beträgt in diesen Fällen  $0,162\text{g/cm}^2$  für die MS-Gruppe, beziehungsweise  $0,165\text{g/cm}^2$  in der Kontrollgruppe. Deutlicher werden die Unterschiede der Mittelwerte innerhalb der Gruppen, wenn man sich T- und Z-Score anschaut. Hier findet sich ein T-Score von -1,036 für die Erkrankten, für die



Kontrollgruppe ergibt sich ein Wert von -0,433. Bei Betrachtung des Z-Scores zeigen sich noch deutlichere Unterschiede. Hier errechnet sich ein Mittelwert von -0,603 in der Gruppe der Betroffenen und 0,126 bei den Gesunden.

Auch bei den Messwerten an der Lendenwirbelsäule schneidet die Gruppe der MS-Patienten in den drei Kategorien Dichte, T-Score und Z-Score schlechter ab, wenn auch nicht so deutlich.

Kein nennenswerter Unterschied findet sich hingegen bei den Messwerten des Calcium-Spiegels, mit 2,270 mmol/l liegt die Gruppe der MS-Patienten in einem ähnlichen Bereich wie die Kontrollgruppe mit Werten von im Durchschnitt 2,297mmol/l. Um die Signifikanz der Unterschiede im Mittelwert zu beurteilen wurde ein Levene Test durchgeführt.

Tab. 4 Levene Test zur Prüfung der Signifikanz der Unterschiede der Mittelwert e

Test bei unabhängigen Stichproben											
	Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit								
	F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz			
Vitamin D	Varianzen sind gleich	,226	-3,345	66	,001	-8,5412	2,5534	-13,6393	-3,4431		
	Varianzen sind nicht gleich		-3,345	65,502	,001	-8,5412	2,5534	-13,6400	-3,4424		
Calcium	Varianzen sind gleich	,042	-8,38	66	,405	-,02676	,03193	-,09051	,03698		
	Varianzen sind nicht gleich		-,838	64,569	,405	-,02676	,03193	-,09054	,03701		
Dichte LWS	Varianzen sind gleich	,837	-,433	66	,666	-,018294	,042217	-,102583	,065995		
	Varianzen sind nicht gleich		-,433	64,535	,666	-,018294	,042217	-,102619	,066030		
T-Score LWS	Varianzen sind gleich	,418	-,372	64	,711	-,1333	,3586	-,8498	,5831		
	Varianzen sind nicht gleich		-,372	63,250	,711	-,1333	,3586	-,8500	,5833		
Z-Score LWS	Varianzen sind gleich	,446	-,446	64	,657	-,1697	,3806	-,9301	,5907		
	Varianzen sind nicht gleich		-,446	63,129	,657	-,1697	,3806	-,9303	,5909		
Dichte SH	Varianzen sind gleich	,001	-1,993	66	,050	-,079029	,039662	-,158218	,000159		
	Varianzen sind nicht gleich		-1,993	65,986	,050	-,079029	,039662	-,158218	,000159		
T-Score SH	Varianzen sind gleich	,862	-1,846	64	,070	-,6030	,3267	-1,2557	,0496		
	Varianzen sind nicht gleich		-1,846	63,086	,070	-,6030	,3267	-1,2559	,0498		
Z-Score SH	Varianzen sind gleich	2,489	-2,294	65	,025	-,7295	,3181	-1,3647	-,0943		
	Varianzen sind nicht gleich		-2,288	62,641	,026	-,7295	,3189	-1,3667	-,0923		

Im Levene Test der Varianzgleichheit findet sich kein signifikanter Unterschied der Varianzen, sodass zur Auswertung die Spalte „Varianzen sind gleich“ genutzt wird.

Im t-Test für die Mittelwertgleichheit zeigt sich ein signifikanter Unterschied der oben bereits angesprochenen Mittelwerte von Dichte Schenkelhals und Z-Score Schenkelhals, mit einer mittleren Differenz von  $-0,790\text{g/cm}^2$  bei dem Messwert der Dichte des Schenkelhalses und von  $-0,730\text{g/cm}^2$  für den Z-Score. Des Weiteren findet sich ein besonders signifikanter Unterschied auf dem 1 Prozent Signifikanzniveau der Mittelwerte des Vitamin D von Erkrankten, im Vergleich zu Nicht-Erkrankten. Hier beträgt die mittlere Differenz  $-8,54\text{ng/ml}$ . MS-Patienten haben im Mittel signifikant niedriger Knochendichten und Vitamin D Spiegel.

Keine signifikanten Unterschiede im t-Test für die Mittelwertgleichheit zeigen sich für die Parameter Serumcalciumspiegel, Dichte, T-Score und Z-Score Lendenwirbelsäule, sowie für den T-Score am Schenkelhals.

Tab. 5 Übersicht über die wichtigsten Differenzen im Mittelwert mit Signifikanz

Mittelwerte	Signifikanz 2seitig( p)	Mittlere Differenz
Vitamin D	0,001	-8,5412
Calcium	0,405	-0,02676
Dichte LWS	0,666	-0,018294
T-Score LWS	0,711	-0,1333
Z-Score LWS	0,657	-0,1697
Dichte SH	0,050	-0,079029
T-Score SH	0,070	-0,603
Z-Score SH	0,025	-0,7295

### 5.11.1 Korrelationen

Tab.6 Darstellung aller Korrelationen

Korrelationen												
		Alter	Gewicht	EDSS	Vitamin D	Calcium	Dichte LWS	T-Score LWS	Z-Score LWS	Dichte SH	T-Score SH	Z-Score SH
Alter	Korrelation nach Pearson	1	-,034	,470**	-,138	,294	,007	-,096	,280	-,259	-,158	,174
	Signifikanz (2-seitig)		,848	,005	,435	,091	,967	,593	,115	,139	,379	,333
	N	34	34	34	34	34	34	33	33	34	33	33
Gewicht	Korrelation nach Pearson	-,034	1	,258	-,220	,019	,162	,129	-,170	,046	,039	-,163
	Signifikanz (2-seitig)	,848		,140	,211	,917	,359	,473	,345	,798	,830	,364
	N	34	34	34	34	34	34	33	33	34	33	33
EDSS	Korrelation nach Pearson	,470**	,258	1	-,443**	,263	-,372*	-,429*	-,340	-,577**	-,557**	-,499**
	Signifikanz (2-seitig)	,005	,140		,009	,133	,030	,013	,053	,000	,001	,003
	N	34	34	34	34	34	34	33	33	34	33	33
Vitamin D	Korrelation nach Pearson	-,138	-,220	-,443**	1	-,236	,264	,243	,227	,368*	,393*	,386*
	Signifikanz (2-seitig)	,435	,211	,009		,180	,131	,173	,204	,032	,024	,027
	N	34	34	34	34	34	34	33	33	34	33	33
Calcium	Korrelation nach Pearson	,294	,019	,263	-,236	1	,083	,108	,205	-,088	-,070	-,002
	Signifikanz (2-seitig)	,091	,917	,133	,180		,643	,551	,252	,623	,699	,993
	N	34	34	34	34	34	34	33	33	34	33	33
Dichte LWS	Korrelation nach Pearson	,007	,162	-,372*	,264	,083	1	,995**	,872**	,729**	,818**	,757**
	Signifikanz (2-seitig)	,967	,359	,030	,131	,643		,000	,000	,000	,000	,000
	N	34	34	34	34	34	34	33	33	34	33	33
T-Score LWS	Korrelation nach Pearson	-,096	,129	-,429*	,243	,108	,995**	1	,878**	,802**	,823**	,758**
	Signifikanz (2-seitig)	,593	,473	,013	,173	,551	,000		,000	,000	,000	,000
	N	33	33	33	33	33	33	33	33	33	33	33
Z-Score LWS	Korrelation nach Pearson	,280	-,170	-,340	,227	,205	,872**	,878**	1	,659**	,697**	,815**
	Signifikanz (2-seitig)	,115	,345	,053	,204	,252	,000	,000		,000	,000	,000
	N	33	33	33	33	33	33	33	33	33	33	33
Dichte SH	Korrelation nach Pearson	-,259	,046	-,577**	,368*	-,088	,729**	,802**	,659**	1	,987**	,905**
	Signifikanz (2-seitig)	,139	,798	,000	,032	,623	,000	,000	,000		,000	,000
	N	34	34	34	34	34	34	33	33	34	33	33
T-Score SH	Korrelation nach Pearson	-,158	,039	-,557**	,393*	-,070	,818**	,823**	,697**	,987**	1	,922**
	Signifikanz (2-seitig)	,379	,830	,001	,024	,699	,000	,000	,000	,000		,000
	N	33	33	33	33	33	33	33	33	33	33	33
Z-Score SH	Korrelation nach Pearson	,174	-,163	-,499**	,386*	-,002	,757**	,758**	,815**	,905**	,922**	1
	Signifikanz (2-seitig)	,333	,364	,003	,027	,993	,000	,000	,000	,000	,000	
	N	33	33	33	33	33	33	33	33	33	33	33

\*\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.  
 \* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Bei den Korrelationen innerhalb der MS Gruppe finden sich zweiseitig signifikante Korrelationen auf dem 5 Prozent Niveau zwischen EDSS und der Knochendichte der Lendenwirbelsäule, sowie dem T-Score der Lendenwirbelsäule. Die Korrelationskoeffizienten betragen -0,372 und -0,429. Die negativen Korrelationskoeffizienten beschreiben den gefundenen Zusammenhang hoher EDSS-Werte (Krankheitsschwere) mit niedrigen Werten der Dichteparameter.

Eine signifikante Korrelation auf dem 1 Prozent Niveau (p-Wert kleiner gleich 0,001) findet sich zwischen EDSS und jeweils Alter, Vitamin D, der Knochendichte am Schenkelhals sowie bei T und Z-Score am Schenkelhals.

Die Korrelationskoeffizienten sind mit den folgenden Werten, die sich auf die oben genannte Reihenfolge beziehen, mit Ausnahme des Alters, negativ: 0,47; -0,443; -0,577; -0,557; -0,499. Der positive Korrelationskoeffizient des Alters zeigt an, dass hohe Werte im EDSS Score eher bei älteren Patienten anzutreffen sind, was mit einem längeren Krankheitsverlauf zu erklären ist. Das bedeutet für die übrigen Korrelationskoeffizienten, je weiter die MS fortgeschritten ist (hoher EDSS), desto geringer sind die Vitamin D Spiegel und Knochendichten.

Keine Korrelation findet sich zwischen EDSS und Calciumserumspiegel sowie, mit einer Signifikanz von 0,053, zwischen EDSS und Z-Score Lendenwirbelsäule.

## 5.11.2 Graphische Darstellung der Korrelationen

### 5.11.2.1 Übersicht über die Korrelationen

Im folgenden Diagramm (Abb.16) sind alle Parameter der Patienten gegeneinander als Punktdiagramme aufgetragen. Jedes einzelne Diagramm beinhaltet also 34 Wertepaare, die die gefundenen Korrelationen graphisch darstellen.

Abb. 16

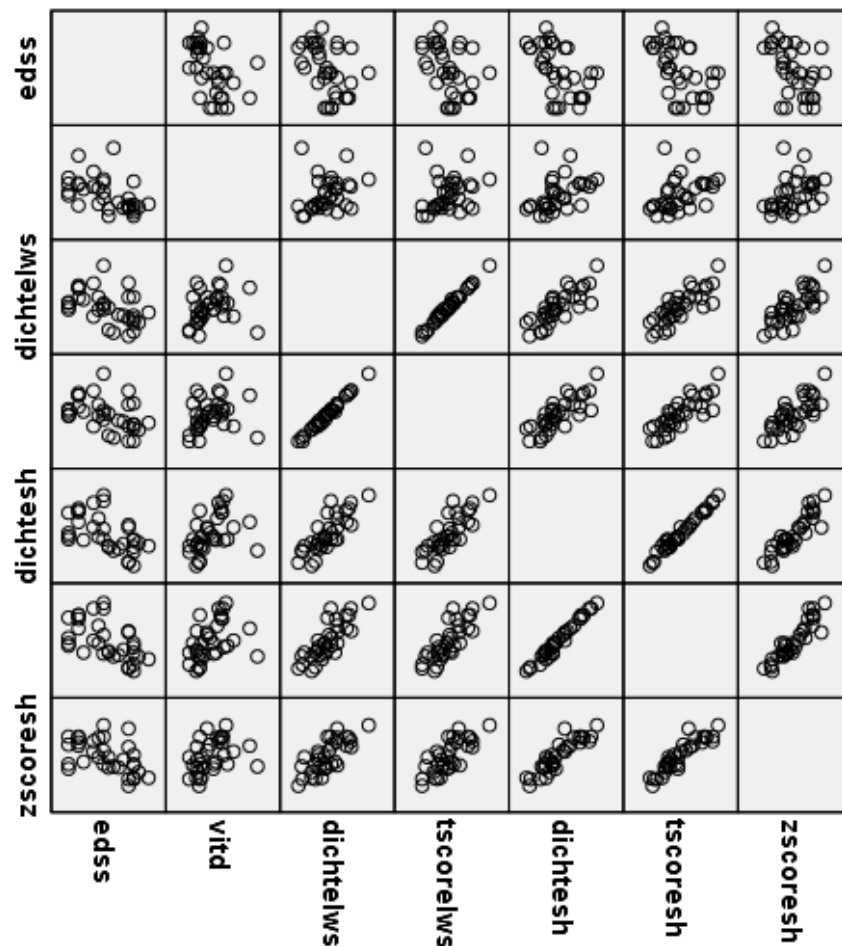


Abb.16 Graphische Darstellung aller Wertepaare der einzelnen Parameter zum Überblick über die Korrelationen.

### 5.11.2.2 Graphische Darstellung der Korrelation von Vitamin D und EDSS

Abb. 17

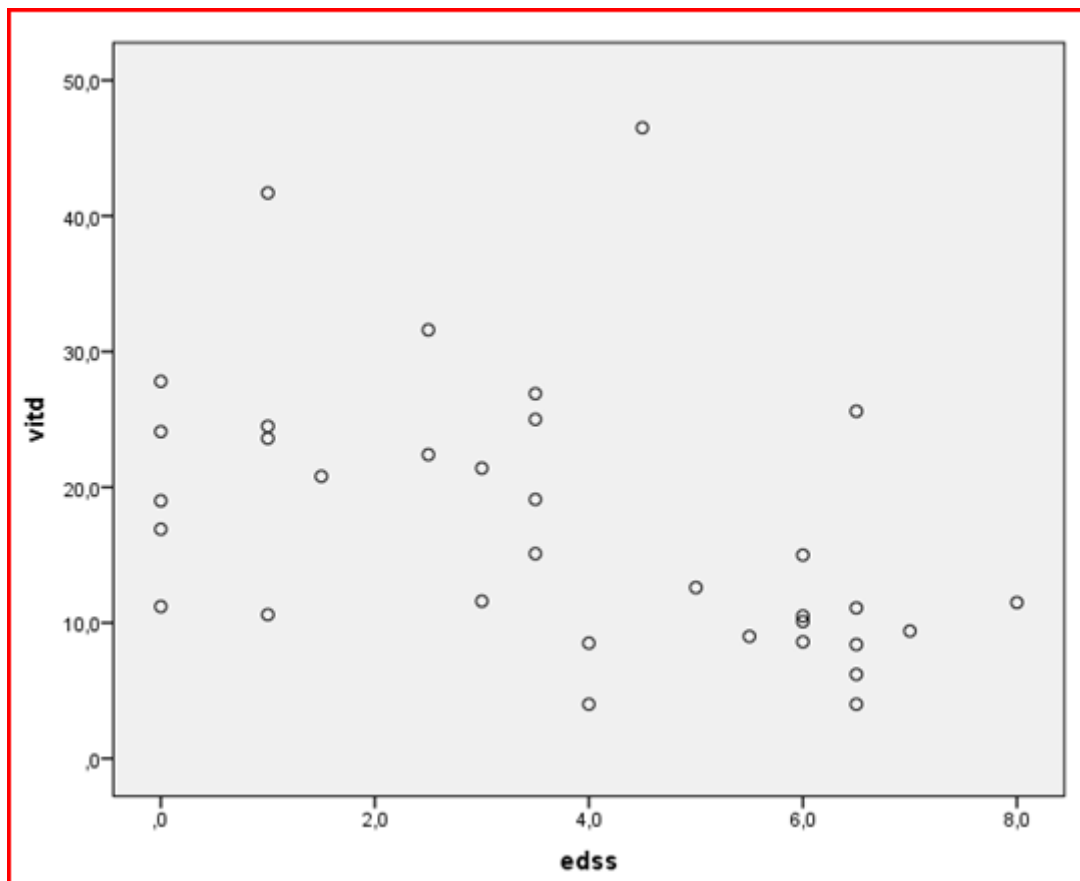


Abb.17 Darstellung der Wertepaare der einzelnen Patienten für EDSS und Vitamin D mit dem Korrelationskoeffizienten von -0,443 ( $p = 0,009$ ).

### 5.11.2.3 Graphische Darstellung von Dichte Schenkelhals und EDSS

Abb. 18

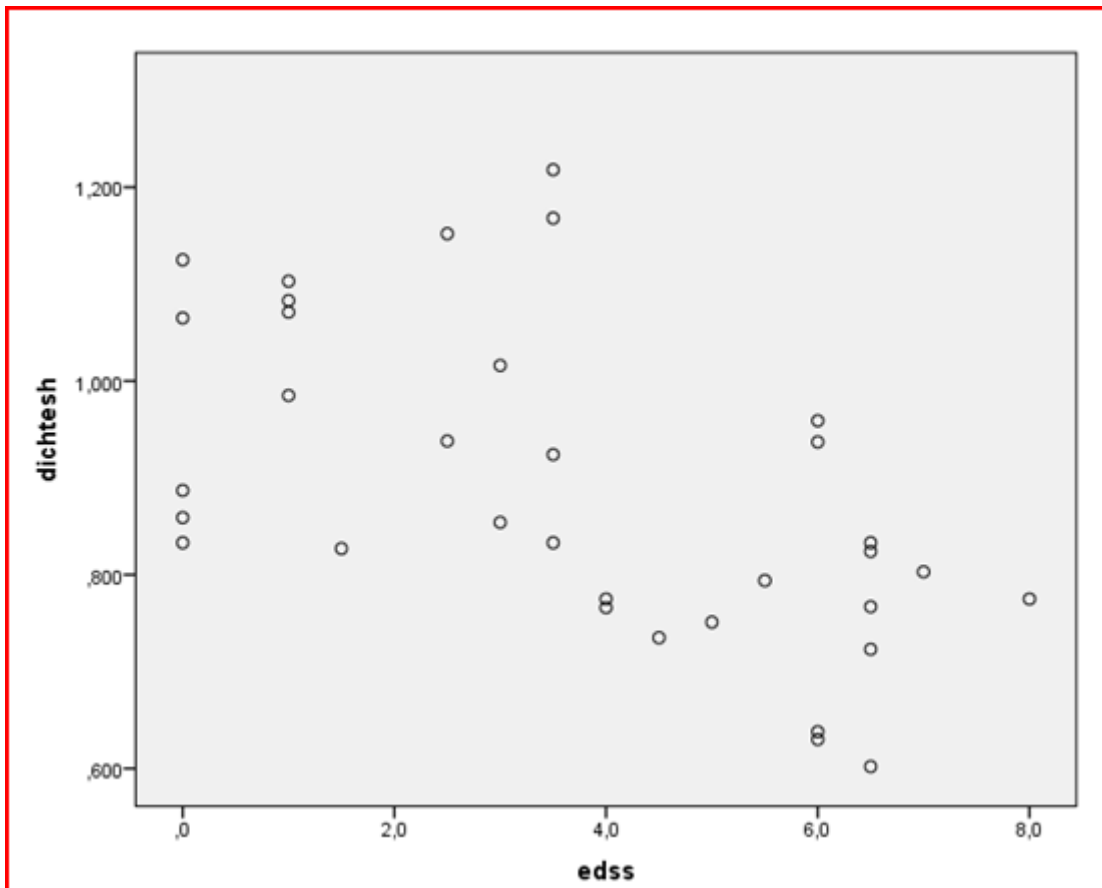


Abb.18 Darstellung der Wertepaare von EDSS und der Dichte am Schenkelhals. Je höher der EDSS-Wert, desto niedriger fällt die Dichte am Schenkelhals aus. Der Korrelationskoeffizient beträgt dabei -0,577 ( $p \sim 0,000$ ).



#### 5.11.2.4 Graphische Darstellung der altersgewichteten Dichte SH (Z-Score) und EDSS

Abb. 19

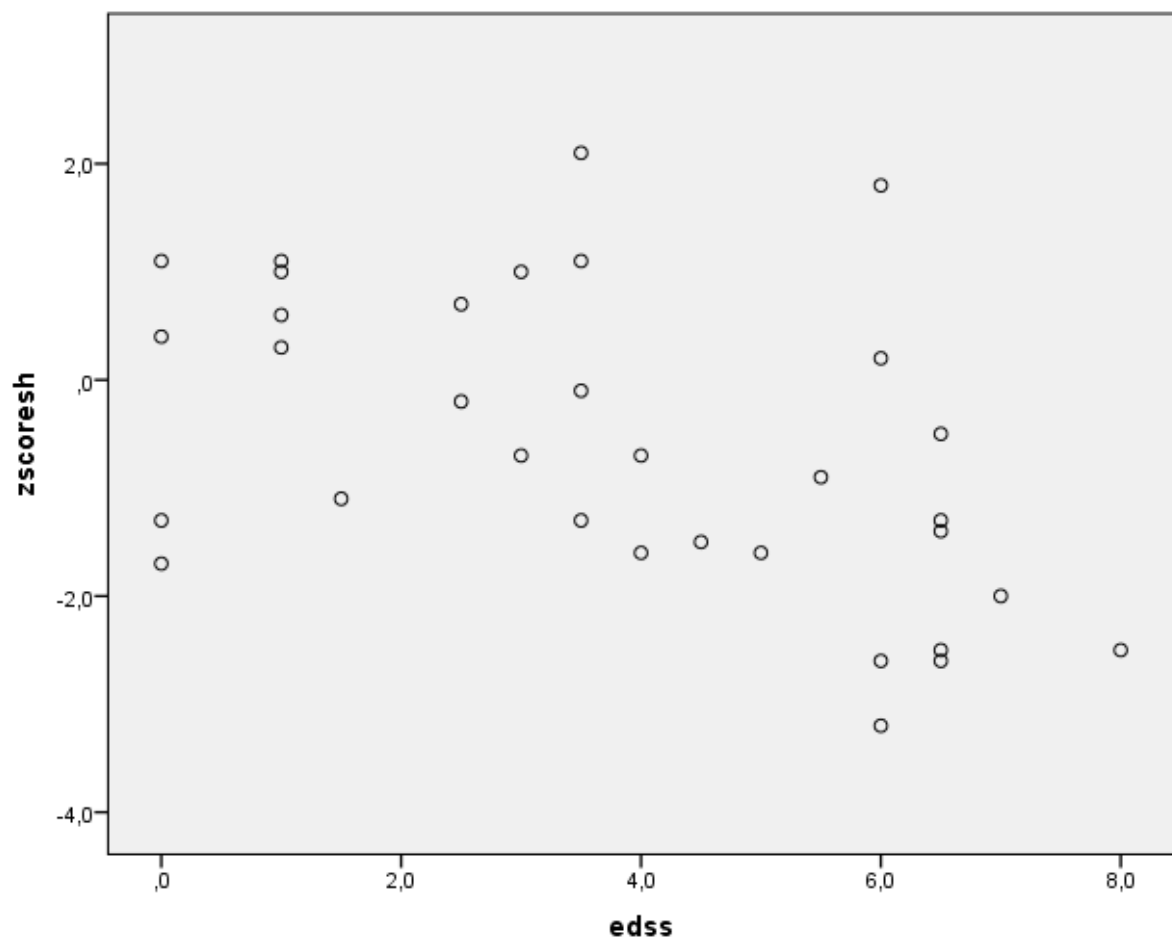


Abb.19 Korrelation des Z-Scores am Schenkelhals und des EDSS Wertes (Korrelationskoeffizient -0,499/  $p = 0,003$ ).

Tab.7 Wichtige Korrelationen mit Signifikanz im Überblick

	<b>EDSS Korrelationskoeffizienten</b>	<b>p-Wert(Signifikanz)</b>
Vitamin D	-0,443	0,009
Calcium	0,263	0,133
Dichte LWS	-0,372	0,030
T-Score LWS	-0,429	0,013
Z-Score LWS	-0,340	0,053
Dichte SH	-0,577	~0,000
T-Score SH	-0,557	0,001
Z-Score SH	-0,499	0,003
Gewicht	0,258	0,140
Alter	0,470	0,005

Außerdem korrelieren auf dem 5 Prozent Niveau Vitamin D, Dichte Schenkelhals, Z-Score Schenkelhals und T-Score Schenkelhals. In diesem Fall sind die Korrelationskoeffizienten mit 0,368; 0,393 und 0,386 positiv.

Weitere zweiseitige Korrelationen auf dem 1 Prozent Signifikanzniveau zwischen den Werten der MS-Erkrankten finden sich, wie zu erwarten, zwischen den verschiedenen Dichteparametern: Dichte Lendenwirbelsäule, T- und Z-Score Lendenwirbelsäule, sowie Dichte Schenkelhals und außerdem T- und Z-Score Schenkelhals. Hier sind die Korrelationskoeffizienten stark positiv.

Keine signifikanten Korrelationen finden sich zwischen Vitamin D, Alter, Gewicht, Calcium und den Dichteparametern der Lendenwirbelsäule. Ebenfalls können keine relevanten Korrelationen zwischen Calcium und einem der anderen Parameter festgestellt werden.

### 5.12 Korrelation von Krankheitsdauer, Vitamin D, Dichteparameter und EDSS

Keine signifikante Korrelation findet sich zwischen der Krankheitsdauer und einem der anderen Parameter, außer, wie zu erwarten, mit dem EDSS. Patienten, die länger erkrankt sind, haben höhere EDSS Werte. Diese Zusammenhänge werden in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tab.8 Korrelation der Krankheitsdauer

		Korrelationen								
		Kdauer	Vitamin D	Dichte SH	Z-Score LWS	Dichte LWS	T-Score LWS	T-Score SH	Z-Score SH	EDSS
Kdauer	Korrelation nach Pearson	1	-,080	-,251	,022	-,091	-,122	-,222	-,106	,695**
	Signifikanz (2-seitig)		,652	,152	,903	,610	,497	,214	,558	,000
	N	34	34	34	33	34	33	33	33	34
**: Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.										
*: Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.										

### 5.13 Besonderheiten von EDSS und Vitamin D bei Interferon Therapie

Tab.9 Mittelwerte von Interferon Therapierten und restlicher Patientengruppe im Vergleich

Gruppenstatistiken					
Medikamentenvergleich		N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Vitamin D	1	9	19,267	8,9665	2,9888
	0	25	16,836	10,5207	2,1041
EDSS	1	9	2,556	2,2001	,7334
	0	25	4,080	2,4819	,4964

„1“ bezeichnet die Gruppe der mit Interferon Therapierten, „0“ bezeichnet die übrige Patientengruppe

Bei reiner Betrachtung der Mittelwerte der beiden Subgruppen (Tab. 9) fällt bei der mit Interferon therapierten Gruppe auf, dass diese einen mit 19,267ng/ml gegenüber 16,836ng/ml höheren Vitamin D Spiegel aufweist und mit 2,556 gegenüber 4,080 einen erniedrigten EDSS Wert erkennen lässt. Ein t-Test zur Prüfung der Signifikanz erbringt folgende Ergebnisse (Tab.10).

Tab.10 Signifikanz der Differenzen von Interferon und nicht Interferon Therapierten

Test bei unabhängigen Stichproben										
		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
									Untere	Obere
Vitamin D	Varianzen sind gleich	,002	,966	,616	32	,542	2,4307	3,9473	-5,6098	10,4711
	Varianzen sind nicht gleich			,665	16,541	,515	2,4307	3,6552	-5,2975	10,1588
EDSS	Varianzen sind gleich	,393	,535	-1,624	32	,114	-1,5244	,9386	-3,4363	,3874
	Varianzen sind nicht gleich			-1,721	15,897	,105	-1,5244	,8856	-3,4027	,3538

---

Die gefundenen Unterschiede der Mittelwerte von EDSS und Vitamin D zwischen der Gruppe der mit Interferon Therapierten und der Gruppe der restlichen Patienten sind nicht signifikant.

## **6 Diskussion**

### **6.1 Überblick**

Der in dieser Arbeit nachgewiesene Unterschied zwischen den Mittelwerten des Vitamin D Spiegels der Patienten- und Kontrollgruppe ist signifikant. Die erhobenen Daten weisen im Allgemeinen zunächst darauf hin, dass chronisch Kranke, in diesem Fall MS-Patienten, einen niedrigeren Vitamin D Spiegel aufweisen, als ein in Alter, Gewicht und Geschlecht ähnliches Kollektiv gesunder Personen. Diese Feststellung allein ist nicht neu; Arbeiten, die sich mit anderen chronischen Krankheiten befassen, kommen zu ähnlichen Schlüssen (Holick 2003, Holick 2007).

Niedrige Vitamin D Spiegel werden auch mit anderen Erkrankungen in Verbindung gebracht. Neben seiner Rolle im Calciumhaushalt und im Knochenstoffwechsel hat Vitamin D viele andere Effekte. Es wirkt schützend auf das Herz-Kreislauf-System, antiproliferativ bei bestimmten malignen Tumoren und antiinflammatorisch unter anderem durch Regulierung des angeborenen Immunsystems (Pierrot-Deseilligny, Souberbielle 2013). Doch wie definiert man eine adäquate Vitamin D Versorgung oder einen Vitamin D Mangel?

### **6.2 Vitamin D Spiegel in der Bevölkerung**

Sieht man sich die unterschiedlichen Vitamin D Spiegel innerhalb verschiedener Bevölkerungsgruppen weltweit an, muss man bei uns festgesetzte Grenzwerte (meist 30ng/ml), die einen Mangel definieren, kritisch hinterfragen. Die meisten Menschen, die nördlich oder südlich des vierzigsten Breitengrads leben, haben nach unserer Definition einen Mangel. Dies bestätigt diese Studie, ebenso wie Studien aus Kanada, den USA, Europa und Studien aus Staaten des Gebiets der ehemaligen Sowjetunion für die nördliche Hemisphäre. Im Süden gibt es Studien zur Vitamin D Versorgung in Neuseeland und Tasmanien, in denen ähnliche Verteilungen wie auf der Nordhalbkugel gefunden wurden. In diesen Ländern liegen

die durchschnittlichen Vitamin D Spiegel der Erwachsenen zwischen 40 und 70 nmol/l (16-28ng/ml) mit nur leichten Schwankungen, welche sich durch den Wechsel der Jahreszeiten ergeben (Pierrot-Deseilligny, Souberbielle 2013).

Abb. 20

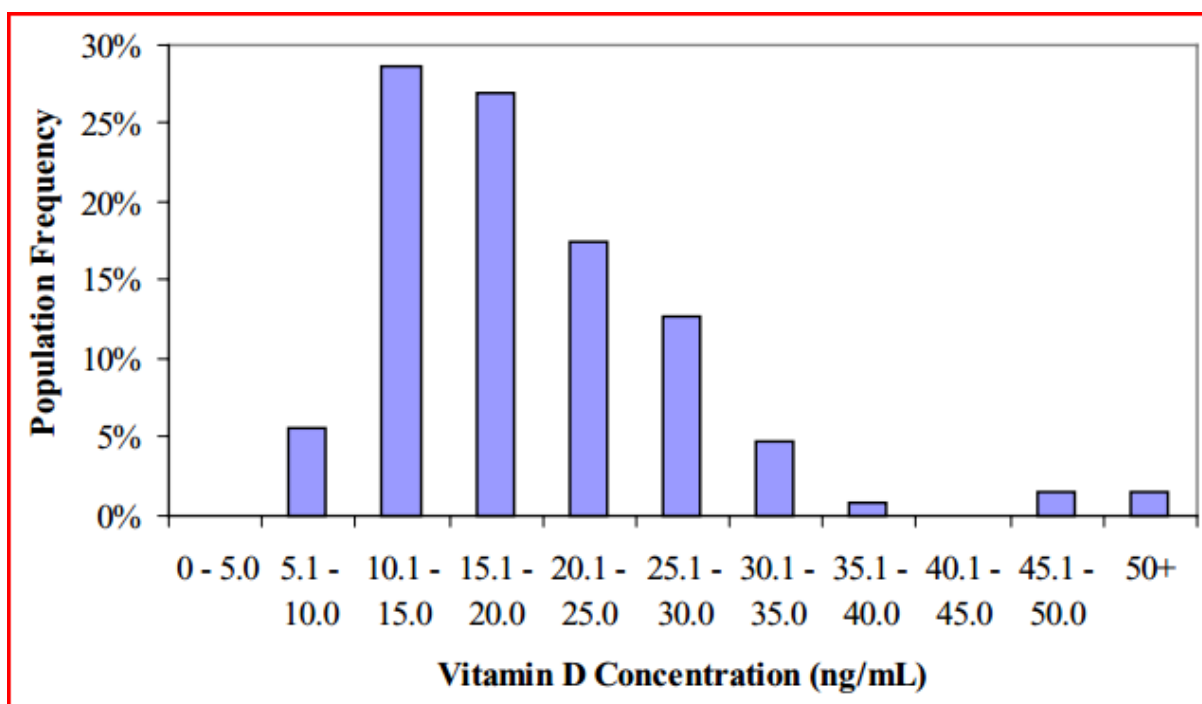


Abb.20 Vitamin D Spiegel aufgetragen gegen die relative Häufigkeit innerhalb der belgischen Bevölkerung.

Die Abbildung 20 zeigt die Verteilung der Vitamin D Spiegel von gesunden Probanden zwischen 21 und 65 Jahren aus Belgien. Es wird deutlich, dass mehr als 50 Prozent der getesteten Personen zwischen 10 ng/ml und 20 ng/ml liegen.

Sieht man sich die Vitamin D Spiegel in Deutschland an, zeigt sich ein ähnliches Bild. Immerhin 57 Prozent der Männer und 58 Prozent der Frauen haben Vitamin D Spiegel von unter 50nmol/l (20ng/ml) (Hintzpeter et al. 2008). Innerhalb der Kontrollgruppe dieser Studie fällt der Vitamin D Mangel nicht ganz so deutlich aus, 30 Prozent haben einen Vitamin D Spiegel von unter 20 ng/ml. Belgien wurde als Beispiel für ein Vergleichsland herangezogen, da die dort untersuchten Menschen unter ähnlichen Umweltbedingungen leben, wie die in

dieser Studie untersuchten Probanden. Geographische Breite und Lebensumstände sowie kulturelle Gepflogenheiten, stimmen im Wesentlichen überein. Die für Deutschland erhobenen Daten lassen sich auf das Saarland als deutsches Bundesland übertragen.

In manchen Risikogruppen innerhalb der Bevölkerung ist der Vitamin D Mangel noch sehr viel stärker ausgeprägt. Dunkelhäutige in den USA, die aufgrund ihrer Hautfarbe bei gleicher Sonneneinstrahlung weniger Vitamin D herstellen als hellhäutige Menschen, sind besonders gefährdet. Ebenso ergeht es alten Menschen in Pflegeheimen, die kaum einer Sonnenexposition ausgesetzt sind. Hier ist besonders der Zusammenhang von Immobilität und dadurch bedingter niedriger Sonnenexposition hervorzuheben. Diese Studie zeigt, dass der Zusammenhang von altersbedingter Immobilität und Sonnenexposition sich auch auf andere Immobilität verursachende Umstände übertragen lässt, zum Beispiel durch MS hervorgerufene Einschränkungen. Der EDSS ist ein Score, der vor allem die Mobilität des Betroffenen berücksichtigt. Es zeigt sich eine signifikante Korrelation von niedrigen Vitamin D Spiegel, als Marker für eine niedrige Sonnenexposition, und hohen EDSS Werten. Die bereits in der Einleitung erwähnten verschleierte Frauen in den Golfstaaten haben ebenfalls keine Möglichkeit ihren Bedarf an Vitamin D durch eigene Synthese mit Hilfe von UV-Strahlung zu decken. Sollten für diese Populationen andere Grenzwerte gelten (Ascherio et al. 2010)?

Aktuelle Studien der iranischen Bevölkerung, sowie der schwarzen und spanisch stämmigen Bevölkerung Amerikas, bestätigen den ausgeprägten Vitamin D Mangel innerhalb dieser Populationen. Der Vitamin D Mangel dieser Subgruppen konnte jedoch nicht in Zusammenhang mit Multipler Sklerose gebracht werden. MS-Betroffene haben weder niedrigere Vitamin D Spiegel als ihre Kontrollgruppen, noch kann ein niedriger Vitamin D Spiegel als Risikofaktor zur Entwicklung einer MS identifiziert werden (Eskandari et al. 2015, Langer-Gould et al. 2015).

Auf der anderen Seite gibt es Gruppen, die kollektiv deutlich oberhalb des angestrebten Optimalbereichs von 30-90 ng/ml liegen. Lifeguards in den USA, die wegen ihres Berufes einer hohen Sonneneinstrahlung ausgesetzt sind, haben Vitamin D Spiegel von 100-125 ng/ml ohne Anzeichen einer Vergiftung aufzuweisen (Ascherio et al. 2010).



### **6.3 Was ist Vitamin D Mangel?**

Um einen Mangel zu definieren, muss man den Vitamin D Serumspiegel finden, unterhalb dessen negative Effekte deutlich werden oder oberhalb dessen positive, beziehungsweise keine negativen Einflüsse auftreten. Diese Frage ist für die vorliegende Studie essenziell, denn die teilnehmenden Probanden erhielten bei der Besprechung ihrer Ergebnisse auch eine Empfehlung bezüglich ihres Vitamin D Serumspiegels und ihrer osteologischen Situation.

Viele prospektive Studien zeigen, dass Patienten in der höchsten Quantile bezüglich des Vitamin D Serumspiegels ein niedrigeres Risiko für viele Krankheiten haben als Patienten, die sich mit ihrem Vitamin D Serumspiegel in der niedrigsten Quantile befinden (Pierrot-Deseilligny, Souberbielle 2013). Allerdings sind dies keine kontrollierten randomisierten Studien. Aus den oben erwähnten Beobachtungsstudien ist es nicht möglich auf Kausalzusammenhänge zu schließen. Der häufig verwendete Grenzwert von 75 nmol/L (30ng/L) ist evidenzbasiert (Bischoff-Ferrari et al. 2009a, Bischoff-Ferrari et al. 2009b), jedoch nur für die muskuloskelettalen Effekte von Vitamin D. Dieser Grenzwert basiert auf den genannten Metaanalysen zum Thema Vitamin D und Frakturen. Zum einen geht es um die Sturzprävention (Bischoff-Ferrari et al. 2009a), zum anderen wird die Prävention von Frakturen außerhalb der Wirbelsäule in Bezug zum Vitamin D Spiegel der Betroffenen gesetzt (Bischoff-Ferrari et al. 2009b).

### **6.4 Voraussetzungen zur Vitamin D Synthese**

Der Grund für den verbreiteten Vitamin D Mangel in unserer Bevölkerung ergibt sich aus den bei uns nur schwer zu erfüllenden Synthesevoraussetzungen. 90-95 Prozent unserer Vitamin D Versorgung werden über die Synthese mithilfe von Sonnenlicht gedeckt. Damit die Haut gesunder, junger Leute überhaupt in der Lage ist Prävitamin D zu synthetisieren, müssen folgende Bedingungen erfüllt sein: 7-Dehydrocholesterol muss mit Licht der Wellenlänge 290-350nm aus dem UVB-Bereich bestrahlt werden, mit einer Intensität von mindestens

$18\text{mJ}/\text{cm}^2$ . Zudem muss die Strahlung der Sonne die Erde in einem Einfallswinkel größer-gleich 35 Grad erreichen. Unter optimalen Bedingungen kann die Haut eines jungen, gesunden Erwachsenen so täglich zwischen 10.000-20.000 IE (250-500 $\mu\text{g}$ ) Vitamin D3 bilden (Holick 2007).

Betrachtet man diese Voraussetzungen wird schnell klar, dass in Mitteleuropa nur selten solche Bedingungen herrschen. Selbst wenn in den Sommermonaten die äußeren Bedingungen bestehen, muss man bedenken, dass sich kaum jemand unbekleidet und ohne Sonnenschutz der Strahlung aussetzt. Dazu werden an dieser Stelle die Daten einer Untersuchung präsentiert, die zeigt, wie sich der Vitamin D Spiegel bei Menschen mit verschiedenen Gewohnheiten bezüglich Kleidung und Sonnenschutz verhält. Die meisten Menschen kommen also kaum in den angestrebten Bereich von 30 ng/ml( $\text{ng}/\text{ml}=\mu\text{g}/\text{L}$ ) (Matsuoka et al. 1992).

Abb. 21

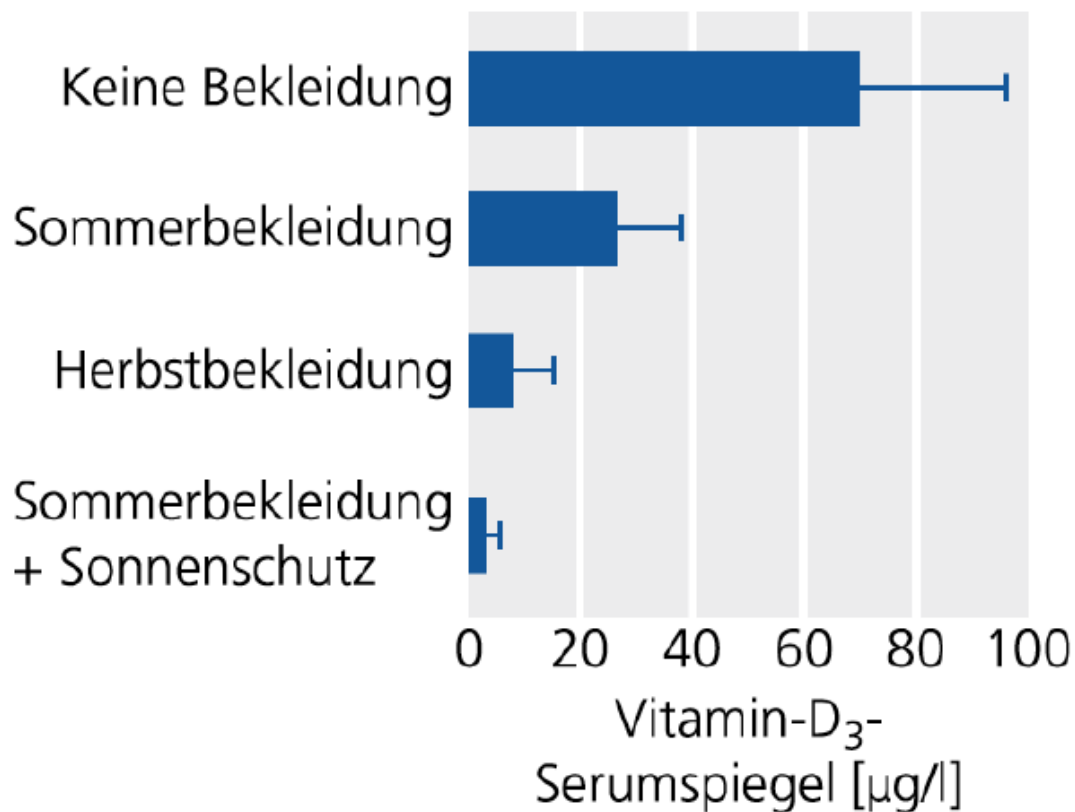


Abb. 21 Vitamin D Spiegel bei gleicher Sonneneinstrahlung in Abhängigkeit der Kleidung.

## 6.5 Nicht sonnengebundene Vitamin D Versorgung

Hinzu kommt jedoch die Möglichkeit, Vitamin D über die Nahrung zuzuführen. Dazu eine Empfehlung aus dem Jahr 2011 vom Institute of Medicine (USA) (Abb.22):

Abb. 22

	Empfohlene Tagesdosis Vitamin D in IE	Empfohlene Tageshöchstdosis Vitamin D in IE
Männer 9-70	600	4000
Männer über 70	800	4000
Frauen 9-70	600	4000
Frauen über 70	800	4000

Abb. 22 Tabellarische Übersicht des Institute of Medicine mit der empfohlenen Vitamin D Tagesdosis für die unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen.

Die vom Institute of Medicine publizierten und oben abgebildeten Referenzwerte für Vitamin D basieren auf Berechnungen zur Verteilung der „Vitamin D Bedarfskurve“ in der Bevölkerung. Demnach ist der Bedarf bei diesen Werten für Knochenmineralstoffgehalt und Calciumabsorption bei 97,5 Prozent der Menschen gedeckt.

Durch die Ernährung mit üblichen Lebensmitteln nehmen Kinder etwa 40-80 IE Vitamin D, Erwachsene etwa 80-160 IE Vitamin D auf. Es besteht demzufolge eine deutliche Diskrepanz zwischen der für die verschiedenen Altersstufen geforderten und der tatsächlich eingenommenen Menge. Eine reine Vitamin D Versorgung auf diesem Weg, bei fehlender endogener Synthese, spielt nur eine begrenzte Rolle (Deutsche Gesellschaft für Ernährung 2013).

Die oben gezeigten Empfehlungen zur Vitamin D Versorgung beziehen sich auf einen Vitamin D Spiegel von 50 nmol/l und auf Daten zur Knochengesundheit. Um einen

sinnvollen Wirkspiegel von 80 nmol/l (28ng/ml) zu erreichen benötigt der Organismus deutlich mehr. Um zu zeigen, wie sich Vitamin D Zufuhr auf den Körper auswirkt, wird an dieser Stelle eine amerikanische Studie zu diesem Thema erwähnt.

Der Einfluss einer Nahrungsergänzung auf den Vitamin D Spiegel wird in einer Studie in Nebraska / USA untersucht. Dazu wird Vitamin D, täglich kontrolliert in unterschiedlicher Dosis und zusätzlich zur normalen Ernährung der Probanden, verabreicht. Eine Gruppe bekommt 0, eine 25, eine 125 und eine 250 Mikrogramm Vitamin D. Ihr Vitamin D Ausgangsserumspiegel beträgt 70,3 nmol/l und ist damit etwas weniger als die 30ng/ml, auf die sich diese Arbeit bezieht. 30 ng/ml entsprechen 75 nmol /L. 1 ng/ml entspricht also 2,5 nmol/l. Die Dosen der Probanden entsprechen 0, 1000, 5000 und 10000 IE Vitamin D.

Die Versuchsdauer beträgt 20 Wochen. Insgesamt nehmen 67 Männer teil, die den kompletten Winter in Nebraska verbringen. Dadurch kann eine übermäßige UV-Exposition ausgeschlossen werden. Pro Mikrogramm Cholecalciferol, also pro 40 IE, beobachtet man einen Anstieg des Vitamin D Serumspiegels um etwa 0,7 nmol/l oder 0,28 ng/ml. Zur Erhaltung ihres Ausgangsserumspiegels aus dem Herbst benötigen die Männer im Schnitt etwa 500 IE pro Tag. Um auf einen Spiegel von  $\geq 75$  nmol/L (30 ng/l) zu kommen, sind mindestens 1000 IE Vitamin D pro Tag erforderlich (Heaney et al. 2003) (Abb.23).

Abb. 23

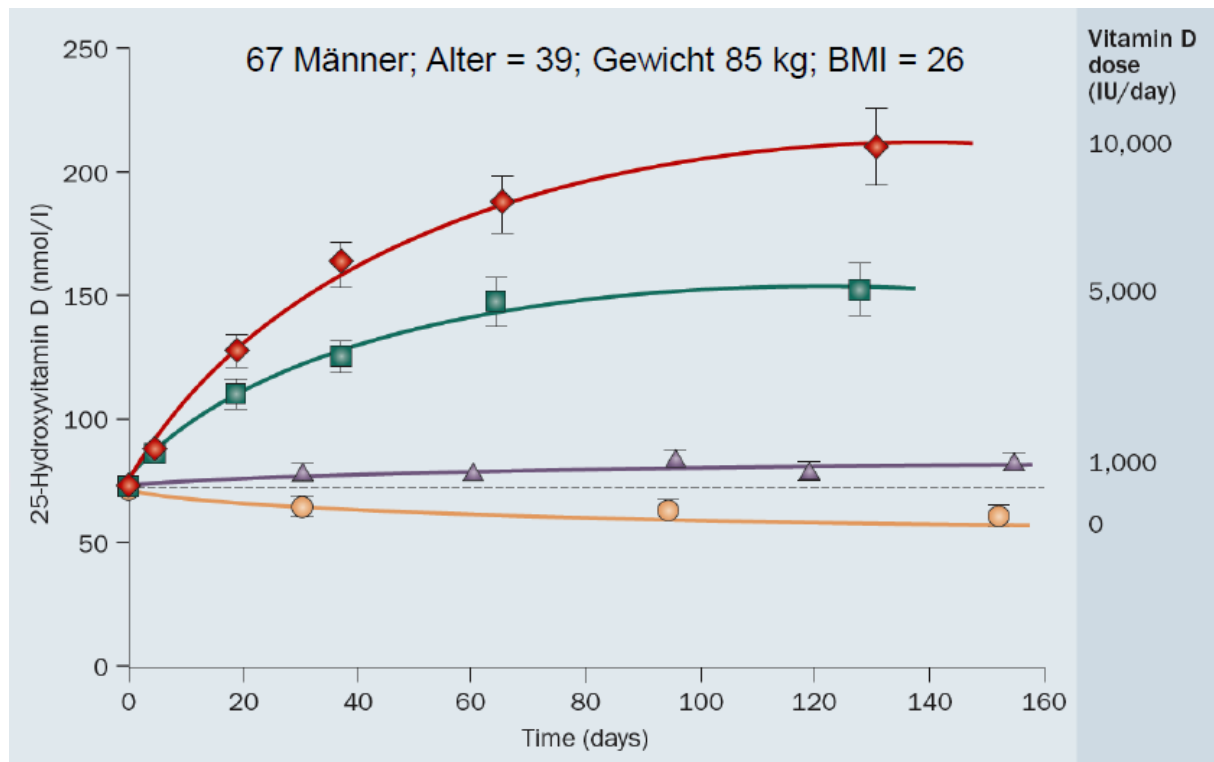


Abb. 23 Vitamin D Serumspiegel in Abhängigkeit einer Nahrungsergänzung mit verschiedenen Vitamin D Dosen über einen bestimmten Zeitraum.

Die Probanden dieser Studie leben auf dem einundvierzigsten Breitengrad, während das Saarland ungefähr auf Höhe des fünfzigsten Breitengrads liegt, damit also etwas nördlicher und mit geringerer UV-Exposition im Winter. Für das Saarland können daher ähnliche Ausgangswerte vor dem Winterbeginn und ein ähnliches Ansprechen dieser Ausgangswerte auf eine Vitamin D Substitution erwartet werden. Die in dieser Studie erhobenen Daten bestätigen den Ausgangswert innerhalb einer gesunden Population. Der Vitamin D Spiegel liegt innerhalb der Kontrollgruppe bei durchschnittlich umgerechnet 65 nmol/l. Dazu muss erwähnt werden, dass die Erhebung der Daten sich auf keine spezielle Jahreszeit beschränkt. Ein suffizienter Vitamin D Spiegel durch Ernährung, der eine Zufuhr von 600-800 IE oder gar 1000 IE Vitamin D erfordert, ist ohne Supplementierung kaum möglich. Kann ein so unphysiologischer Vorgang wie Nahrungsergänzung überhaupt gesund und sinnvoll sein?

Um eine generelle Aussage über die Sinnhaftigkeit des Anhebens des Vitamin D Spiegels zu treffen, muss man sich weit gefasste Studien anschauen. 2012 führte das American journal of nutrition eine Metaanalyse zum Thema Vitamin D Spiegel und dem relativen Sterberisiko durch. Es werden verschieden Kohortenstudien zusammengefasst, sodass man auf die große Zahl von 62548 Probanden kommt. Die Quantile mit dem niedrigsten Vitamin D Spiegel dient als Referenzgruppe. Vergleicht man dabei die Quantilen des höchsten und niedrigsten Vitamin D Spiegel, so ergibt sich eine signifikante Reduktion des relativen Sterberisikos. Das niedrigste relative Risiko haben Patienten mit einem Vitamin D Spiegel von umgerechnet 30-40 ng/ml. Die gefundenen Daten deuten einen nichtlinearen Zusammenhang zwischen steigenden Vitamin D Spiegeln und sinkender Mortalität an, mit einer Optimalkonzentration von 30-40 ng/ml (Zittermann et al. 2012) (Abb.24).

Der in dieser Studie verwendete untere Grenzwert von 30 ng/ml wird durch diese große Metaanalyse also eindeutig gestützt. Allerdings kommt die vorliegende Studie nicht zu dem Ergebnis, dass höhere Vitamin D Spiegel mit mehr positiven Effekten einhergehen, sondern dass es einen „Optimalbereich“ für physiologische und gesunde Vitamin D Spiegel zu geben scheint. Die folgende Abbildung zeigt den Zusammenhang des relativen Risikos zu sterben aufgetragen gegen den Vitamin D Spiegel der Population. Personen mit suffizienter Vitamin D Versorgung haben einen Überlebensvorteil, auch wenn ein suffizienter Vitamin D Spiegel schwer erreichbar scheint. Der Optimalbereich bei etwa 30-40ng/ml ist durch eine rote Linie markiert.

Abb. 24

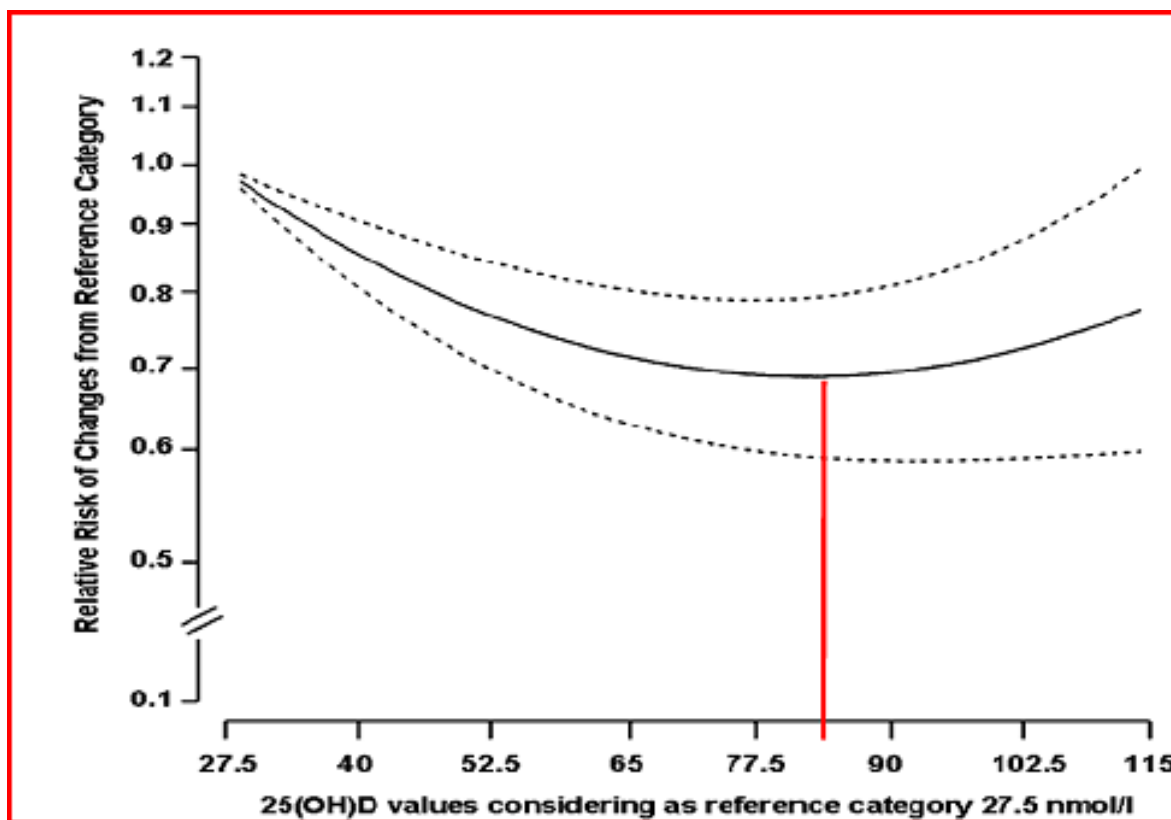


Abb.24 Relatives Sterberisiko in Abhängigkeit des Vitamin D Spiegels

## 6.6 Vitamin D Spiegel und Multiple Sklerose

Ist ein so hoher Grenzwert, besonders für MS-Patienten, sinnvoll? Epidemiologischen Arbeiten zu Folge ist die Prävalenz des Vitamin D Mangels in der westlichen Welt sehr viel häufiger als die Prävalenz der Multiplen Sklerose. Es gibt bereits viele andere Studien, die versucht haben einen Zusammenhang zwischen niedrigen Vitamin D Serumspiegeln und MS herzustellen. Einige gute epidemiologische Arbeiten zu diesem Thema wurden in Frankreich verfasst. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse von 325 MS-Patienten aus Paris mit unterschiedlichen Verlaufsformen der MS (rr relapsing remitting, sp secondary progredient, cis clinical isolated syndrom) gibt Anhaltspunkte, welcher Vitamin D Grenzwert für welchen MS-Patienten der Richtige ist.

Die Zusammenfassung erbringt folgende Ergebnisse: Es bestätigt sich der auch bei der vorliegenden Studie gefundene, deutliche Vitamin D Mangel innerhalb der Patientenkohorten. 202 Patienten weisen einen schubförmig remittierenden Verlauf auf. Innerhalb dieser Gruppe liegt der mittlere EDSS bei 3,1. 91 Patienten sind in einen sekundär progredienten Verlauf übergegangen, mit einem mittleren EDSS von 5,6. Für beide Gruppen zusammen ergibt sich damit ein durchschnittlicher Mittelwert des EDSS von 3,88. Innerhalb des Patientenguts, auf das sich die vorliegende Arbeit bezieht, beträgt der mittlere EDSS 3,68. Es setzt sich ebenfalls aus schubförmig remittierenden und sekundär progredienten Verläufen zusammen.

Die mittlere Krankheitsdauer der Patienten aus Paris liegt im Mittel bei 9,29 Jahren. Innerhalb dieser Studiengruppe beträgt sie 15,28 Jahre. Paris eignet sich, wie oben bereits für Belgien begründet, als Referenzort für diese Studie, da ähnliche Bedingungen angenommen werden können und die Daten somit vergleichbar sind. Die dargestellten Verteilungen der Vitamin D Spiegel innerhalb des Diagramms für Paris bestätigen die in dieser Studie gefundene Verteilung unter ähnlichen Krankheitsbedingungen und ähnlichen Lebensumständen.

Einen besonders niedrigen Vitamin D Spiegel haben in dieser Studie Patienten, deren Erkrankung bereits in einen sekundär progredienten Verlauf übergegangen ist. Wie oben bereits erwähnt, liegt der EDSS in dieser Gruppe erwartungsgemäß am höchsten. Diese Verteilung passt gut zu der hier gezeigten inversen Korrelation von EDSS und Vitamin D. Dennoch ist auch in dieser Studie ein alle Krankheitsstadien umfassender Vitamin D Mangel festzustellen, der deutlicher ausfällt als in der nicht betroffenen Allgemeinbevölkerung. Interessant ist, dass auch das Kollektiv der kürzlich erkrankten Personen dabei keine Ausnahme bildet (Pierrot Deseilligny, Souberbielle 2010).



Abb. 25

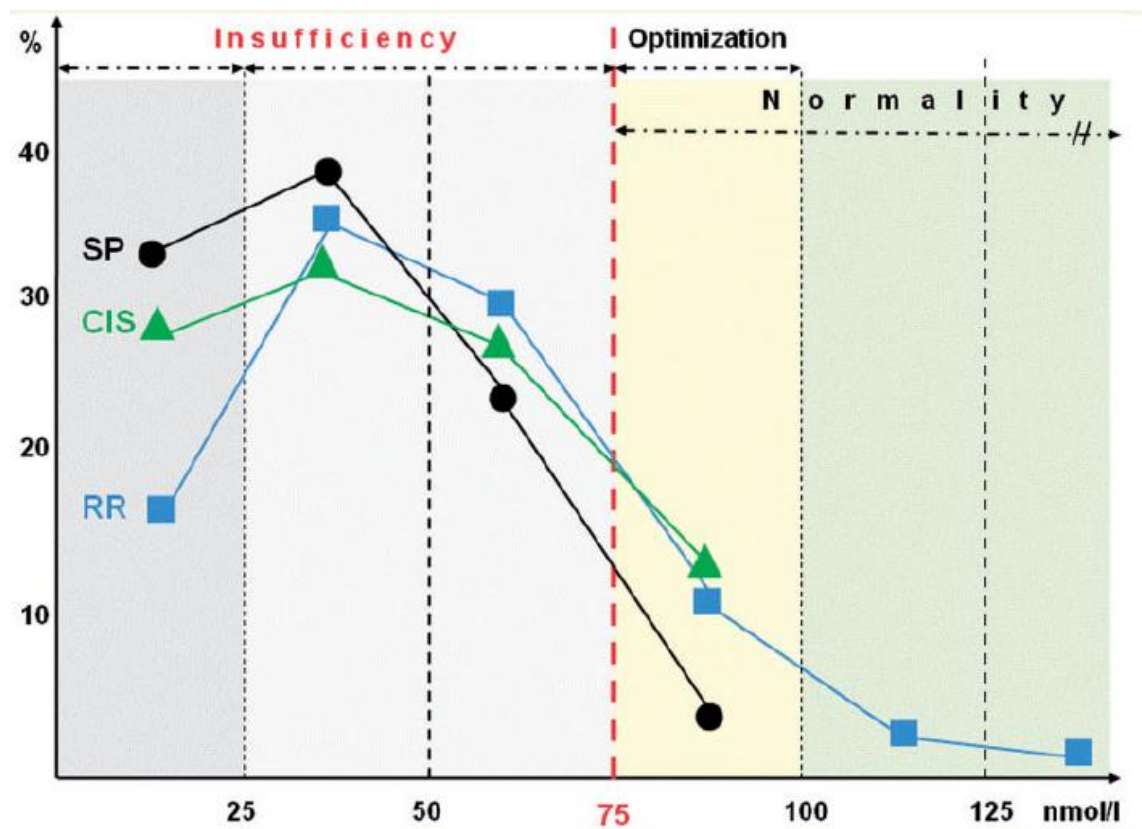


Abb.25 Vitamin D Spiegel im Kollektiv der MS-Erkrankten, sp steht für sekundär progredient, cis steht für klinisch isoliertes Syndrom, rr steht für schubförmig remittierend. Die x-Achse zeigt die dem Prozentsatz zugeordneten Vitamin D Spiegel.

Auf der y-Achse ist der Anteil der Patienten aus der jeweiligen Verlaufsform aufgetragen, wobei sp für sekundär progredient, cis für klinisch isoliertes Syndrom und rr für schubförmig remittierend steht. Auf der x-Achse ist der dem Prozentsatz zugeordnete Vitamin D Spiegel zu sehen (Abb.25). In der vorliegenden Arbeit wurden Menschen mit schubförmig remittierenden und sekundär progredienten Verläufen untersucht.

Den unteren Grenzwert für eine suffiziente Vitamin D Versorgung bei 30 ng/ml anzusetzen macht für MS-Patienten Sinn, doch steht diese in der vorliegenden Arbeit gewonnene Erkenntnis im Einklang mit Gesamtdatenlage zu Vitamin D und MS Risiko? Dazu nun ein Überblick zu epidemiologischen Erkenntnissen, die zwar keine konkreten

Kausalzusammenhänge liefern können, aber Korrelationen zeigen, die anschließend in einen sinnvollen Zusammenhang gebracht werden müssen.

## **6.7 Allgemeine epidemiologische Datenlage zu Vitamin D und MS**

Wie bereits oben dargelegt, ist die Synthese mithilfe der Sonne die wichtigste Vitamin D Quelle des Menschen. Die folgende Karte zeigt die weltweite Verteilung der MS-Prävalenz. Sie zeigt, dass sich die Gebiete mit hoher MS-Prävalenz jenseits des vierzigsten Breitengrades finden lassen, also in Gebieten, in denen die Intensität der UV-Strahlung im Vergleich zur restlichen Welt niedrig ist. Dort leben nur 15 Prozent der Weltbevölkerung, aber die Bevölkerungsteile mit der höchsten MS-Prävalenz. Innerhalb der restlichen 85 Prozent Prozent der Weltbevölkerung spielt die MS eine untergeordnete Rolle, was einen epidemiologischen Zusammenhang sehr wahrscheinlich macht (Abb.26).

Die oben erwähnten Voraussetzungen zur Vitamin D Synthese sind oberhalb des vierzigsten Breitengrades nördlicher Breite und unterhalb des vierzigsten Breitengrades südlicher Breite an mindestens 4 Monaten im Jahr nicht erfüllt (Pierrot Deseilligny, Souberbielle 2010).

Abb. 26

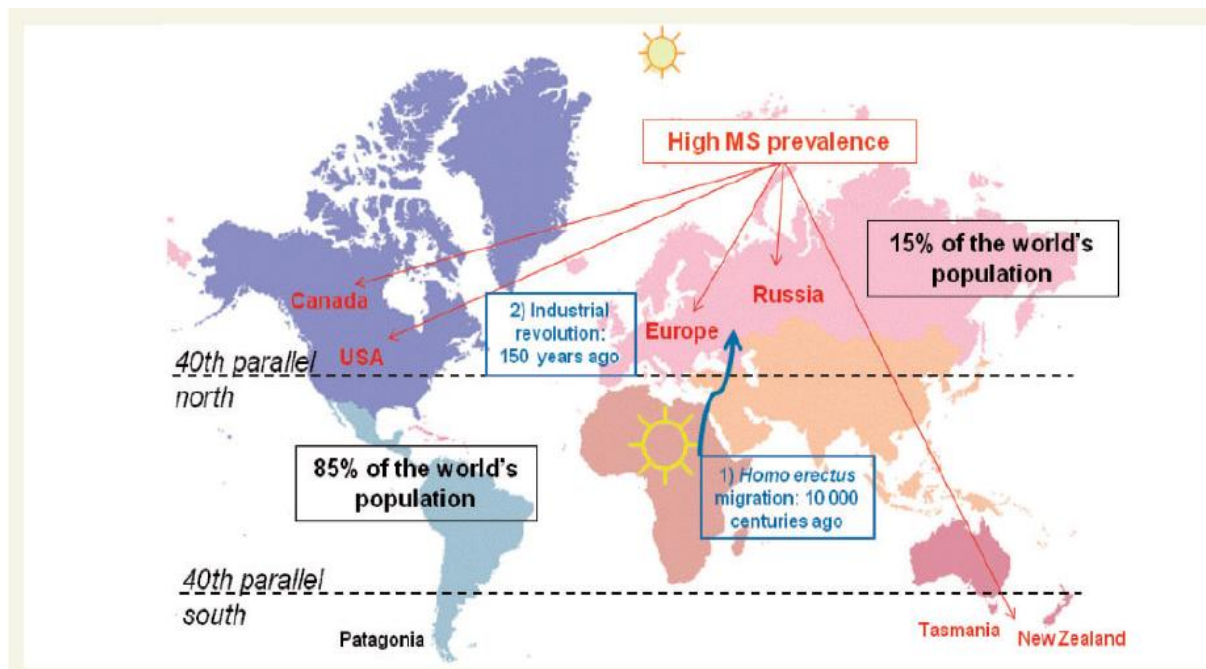


Abb.26 Verteilung der Weltbevölkerung und Verteilung der MS Prävalenz anhand der Weltkarte

### 6.7.1 Epidemiologische Zusammenhänge im Bezug auf Schwangerschaft

Ein anderer epidemiologischer Zusammenhang ergibt sich, wenn man sich die Folgen von UV-Exposition beeinflussenden Faktoren in der Schwangerschaft ansieht. Der Geburtsmonat der Kinder hat einen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko. Das bestätigt die nachfolgend vorgestellte Studie. Das Beobachtungskollektiv besteht aus australischen Schwangeren, da dort der Unterschied bezüglich UV-Strahlung in Sommer- und Wintermonaten und bezüglich Gesamt-UV-Dosis der einzelnen Regionen sehr hoch ist. Es zeigt sich, dass das Erkrankungsrisiko in den frühen Wintermonaten geborener Kinder deutlich höher ist als das im Frühjahr geborener Kinder. Die Daten beziehen sich auf zwischen 1920 und 1950 geborene Menschen, die 1981 bei einer australischen Volkszählung erfasst wurden. Im

Diagramm (Abb. 27) ist das Erkrankungsrisiko gegen den Geburtsmonat aufgetragen, Referenzzeitraum ist dabei die Zeitspanne von Mai bis Juni.

Abb. 27

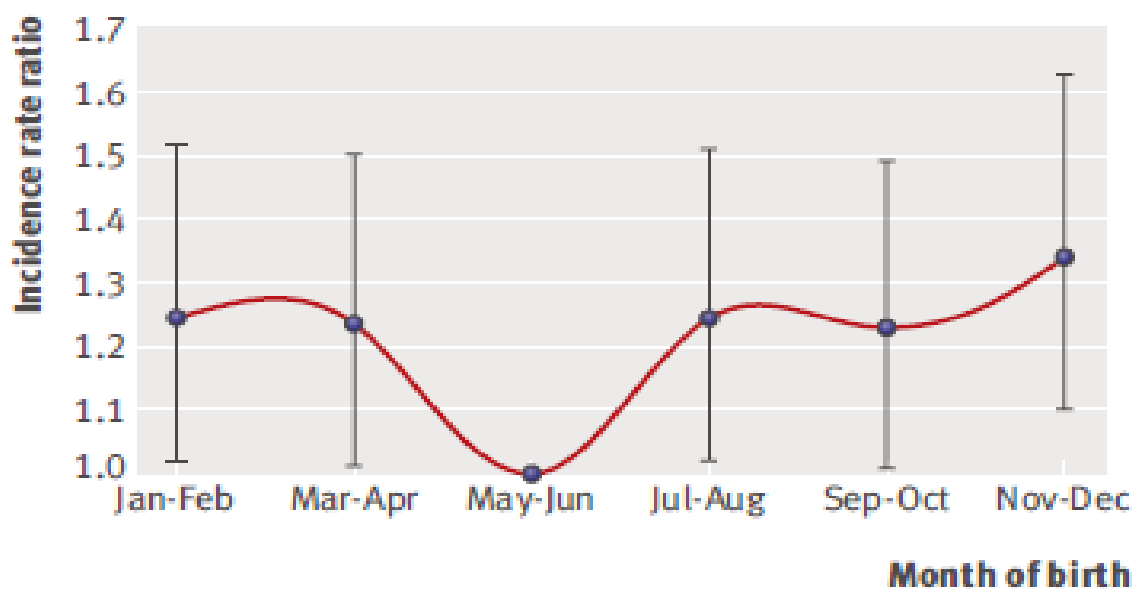


Abb. 27 Relatives Risiko an MS zu erkranken in Abhängigkeit vom Geburtsmonat der Person bezogen auf das Risiko von in Mai und Juni geborener Personen.

Da der Vitamin D Spiegel beim ungeborenen Kind nicht direkt bestimmt werden kann, nimmt man die Sonnenexposition als indirekten Vitamin D Marker. Die Ergebnisse lassen sich am besten in einem weiteren Diagramm aus selbiger Studie darstellen. Gezeigt ist die Korrelation von MS-Risiko und Sonneneinstrahlung im ersten Trimenon, die im Wesentlichen vom Aufenthaltsort und der Sonnenexposition während des ersten Trimenons der mütterlichen Schwangerschaft abhängt. Auf der x-Achse ist die erfahrene UV-Strahlung in Vielfachen der minimalen Erythemdosis während des ersten Trimenon aufgetragen, auf der y-Achse das relative Risiko an MS zu erkranken (Abb. 28). Es zeigt sich, dass die Sonnenexposition invers mit dem Erkrankungsrisiko der Kinder korreliert.

Abb. 28

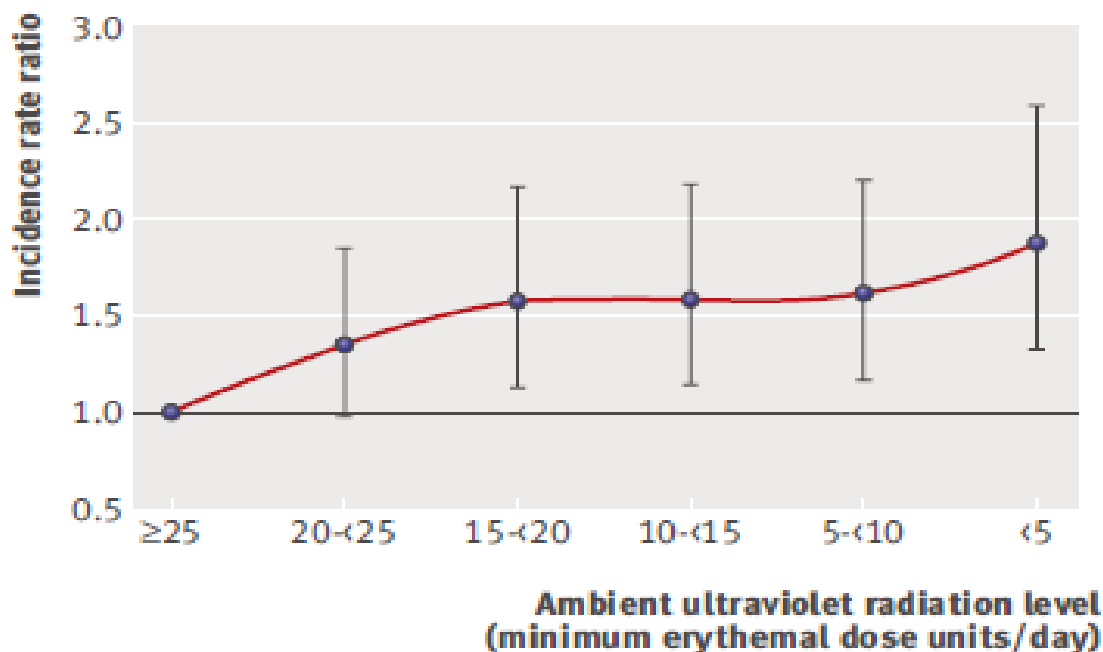


Abb.28 Korrelation von relativem MS-Risiko und erfahrener UV-Strahlung in Vielfachen der minimalen Erythemdosis während des ersten Trimenon der mütterlichen Schwangerschaft.

Diese Erkenntnisse bestätigen die bereits bekannten epidemiologischen Aspekte zum Thema MS und Schwangerschaft. In den nördlichen Regionen der Erde erkranken mehr im Mai Geborene an MS als im November Geborene. Die kumulative UV-Strahlendosis, welcher die Mutter während der Schwangerschaft ausgesetzt ist, korreliert mit dem Vitamin D Spiegel des Fötus. Niedrige Vitamin D Spiegel sind mit einem höheren MS-Risiko assoziiert.

Diese Studie zeigt, dass es eine Beziehung zwischen dem Geburtsmonat und dem Risiko, an MS zu erkranken, gibt. Nachdem die gesammelten Daten nach Geburtsort in Australien und Geburtsmonat sortiert wurden, konnten folgende Schlüsse gezogen werden: Im November oder Dezember geborene Menschen haben ein höheres Risiko als im Mai oder Juni geborene Menschen. Dieses Verteilungsmuster ist der Sonnenexposition der Mutter im ersten Trimenon geschuldet. Da Australien auf der Südhalbkugel liegt, verschieben sich Sommer und Winter um ein halbes Jahr.

Veranschaulicht man die beiden oben dargestellten Faktoren, also Sonnenexposition und Geburtsmonat der Kinder im Bezug auf das MS-Risiko, ergibt sich folgendes Diagramm (Abb. 29), welches die beiden oben hergestellten Korrelationen bestätigt. Eine geringe UV-Strahlung im ersten Trimenon und eine Geburt in Monaten November und Dezember erhöhen die Inzidenzrate der MS signifikant (Staples et al. 2010).

Abb. 29

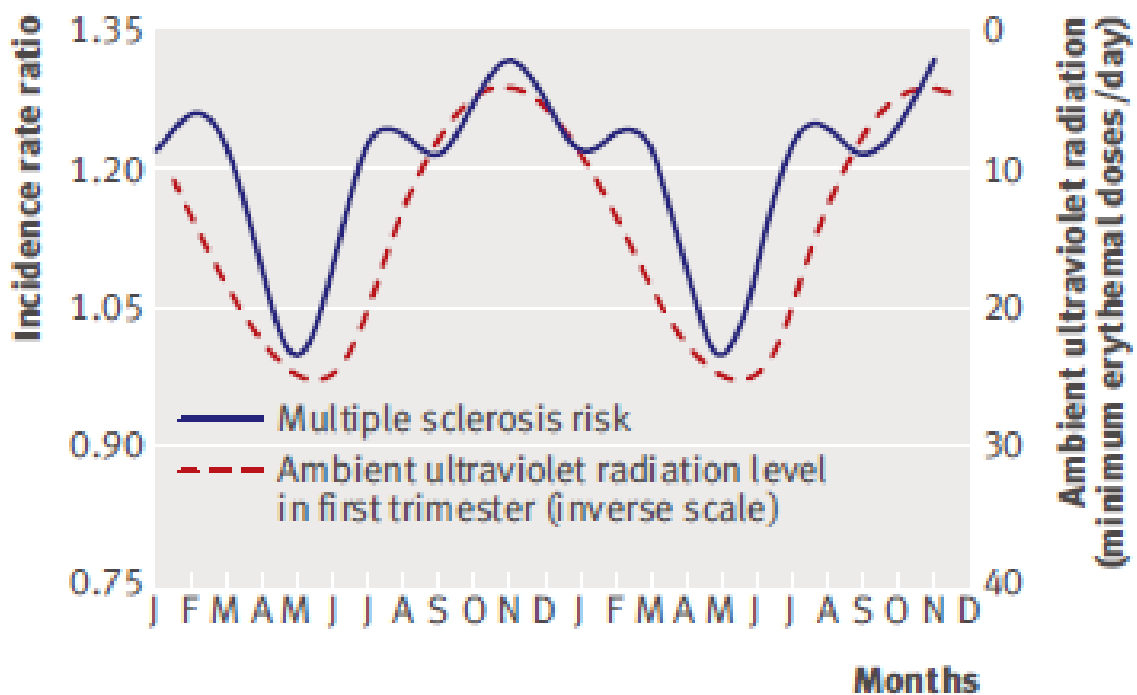


Abb.29 Sonnenexposition in vielfachen der minimalen Erythemdosis und Geburtsmonat der Kinder im Bezug auf das relative MS-Risiko.

Man kann postulieren, dass in der Phase, in der sich das menschliche Immunsystem entwickelt, niedrige Vitamin D Spiegel der Mutter und damit auch des Kindes ungünstig sind. Das MS Risiko wird dadurch erhöht. Der Einfluss von Vitamin D auf das Immunsystem endet aber nicht mit der Geburt; dieser Zusammenhang ist nur ein weiterer Prädiktor für die Vorteile, die eine ausreichende Vitamin D Versorgung MS-Patienten und der Normalbevölkerung bieten kann. Eine mögliche pathophysiologische Erklärung dieses

Ansatzes liefert die in der Einleitung erwähnte Studie zur verminderten Zahl natürlicher Killerzellen bei ungeborenen Mäusen. Durch die in der Entwicklung niedrigen Vitamin D Spiegel, kommt es zu einer vermehrten Apoptose natürlicher Killerzellen, die im weiteren Verlauf nicht wieder ausgeglichen werden kann. Das könnte das Risiko, später an einer Autoimmunerkrankung zu leiden, erhöhen (Yu, Cantorna 2011).

In einer aktuellen Studie werden die Auswirkungen einer Vitamin D Supplementation während der Schwangerschaft bei MS-Patienten getestet. Dabei geht es jedoch nicht um die Auswirkungen auf die Kinder, sondern um die Wirkung auf die Schwangeren selbst. In der Untersuchungsgruppe wird eine Vitamin D Supplementation vorgenommen, in der Kontrollgruppe findet keine Nahrungsergänzung statt. Als erstes Ergebnis steigt der Vitamin D Spiegel bei den schwangeren MS-Patientinnen in der Substitutionsgruppe. Beobachtungszeitraum ist die Schwangerschaft und die ersten 6 Monate nach der Entbindung. In dieser Zeit haben die Frauen in der Untersuchungsgruppe signifikant weniger Schübe. Der mittlere EDSS ändert sich in der Vitamin D Gruppe nicht, in der Kontrollgruppe steigt er leicht an, auch dieser Unterschied ist signifikant. Ein hoher Vitamin D Serumspiegel während der Schwangerschaft ist demnach auch für die Schwangeren selbst von Vorteil (Etemadifar, Janghorbani 2015). Die Daten aus der hier diskutierten Studie legen nahe, dass sich der positive Einfluss eines hohen Vitamin D Versorgungsniveaus nicht auf das Kollektiv der schwangeren MS-Patienten beschränkt. Durch die signifikante Korrelation von niedrigem EDSS und hohen Vitamin D Spiegeln ist dieser Zusammenhang sogar auf das Gesamtkollektiv übertragbar.

### **6.7.2 Epidemiologisches Beispiel Frankreich**

Einen guten Überblick über die drei epidemiologisch interessanten Parameter MS Prävalenz, Sonneneinstrahlung und Vitamin D Spiegel gibt die folgende Übersichtskarte von Frankreich, die Daten aus drei verschiedenen Studien zeigt. Die MS-Prävalenz wurde unter französischen Bauern bestimmt, da diese der Sonneneinstrahlung während ihres Berufslebens oft ausgesetzt sind. Die Prävalenz ist pro 100.000 Einwohner angegeben, die Sonneneinstrahlung wurde in

kWh/m<sup>2</sup> gemessen. Die Daten stammen aus einer Arbeit, die sich mit dem Thema Solarenergie befasst. Die angegebenen Mittelwerte der Vitamin D Serumspiegel sind die Werte einer Studie, die die Vitamin D Spiegel innerhalb der gesunden Normalbevölkerung in neun französischen Regionen erhoben hat.

Es zeigt sich ein deutlicher Unterschied von Korsika nach Calais, der einen epidemiologischen Zusammenhang nahelegt. Im Norden sind die MS-Prävalenzen hoch, die Vitamin D Spiegel niedrig, ebenso wie die Sonneneinstrahlung. Im Süden ist es umgekehrt. Die Menschen, die in der an das Saarland angrenzenden Region Lothringen leben, haben im Vergleich zu der übrigen französischen Bevölkerung niedrige Vitamin D Spiegel. Es gibt dort eine hohe MS-Prävalenz, bei gleichzeitig niedriger Sonneneinstrahlung. In Abbildung 30 sind die verschiedenen Parameter gegeneinander aufgetragen.

Führt man mit den Daten zu Vitamin D Spiegel und MS-Prävalenz einen Pearson Test zur Korrelationsanalyse durch, ergibt sich ein Korrelationskoeffizient von -0,832 bei deutlicher Signifikanz ( $p = 0,0054$ ). Niedrige Vitamin D Spiegel treten zusammen mit hoher MS-Prävalenz auf (Pierrot-Deseilligny, Souberbielle 2010). In der vorliegenden Publikation kann passend dazu ein signifikant niedrigerer Vitamin D Spiegel innerhalb der Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe gefunden werden. Nicht immer ist die Studienlage so eindeutig. In der bereits erwähnten aktuellen Studie aus Teheran, die 45 MS-Patienten, ihre Geschwister und 45 Kontrollpersonen vergleicht, finden sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Vitamin D Spiegel der einzelnen Subgruppen. Allerdings liegen zwischen 84 und 94 Prozent der untersuchten Subgruppen mit ihren Vitamin D Spiegel in einem Bereich kleiner 20 nmol/l (Eskandari et al. 2015).



Abb. 30

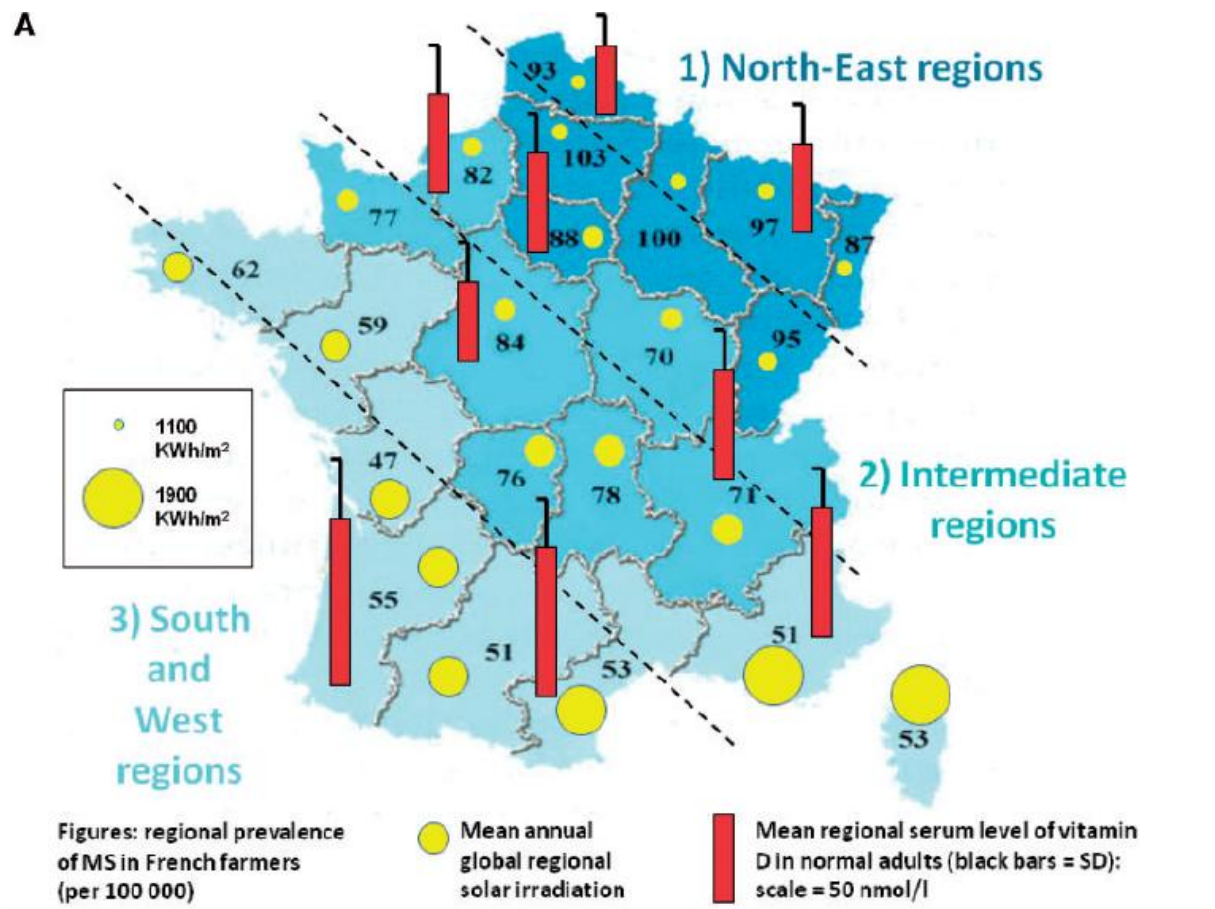


Abb. 30 Durchschnittliche Vitamin D Spiegel, mittlere Sonneneinstrahlung und MS Prävalenz unter den französischen Bauern für die verschiedenen französischen Regionen.

### 6.7.3 Sonnenexposition in der Adoleszenz

Die Kernaussage vieler robuster epidemiologischer Studien ist die inverse Korrelation zwischen dem Risiko an MS zu erkranken und der insbesondere in Kindheit und Adoleszenz erfolgten Sonnenexposition. Dies bestätigt beispielsweise eine Studie mit monozygoten Zwillingen, die unter verschiedenen Lebensumständen aufgewachsen sind. Die genauen Umwelteinflüsse, der die monozygoten Zwillinge während ihrer Jugend ausgesetzt sind, werden dabei mit Fragebögen erfasst. In den Fragebögen wird gezielt nach Aktivitäten gefragt, die mit einer hohen Sonnenexposition einhergehen. Man stellt fest, dass

sonnenexponierte Zwillinge seltener von MS betroffen sind. Also scheint unabhängig vom genetischen Hintergrund eines Menschen, denn dieser ist bei monozygoten Zwillingen identisch, Sonnenexposition ein schützender Umweltfaktor bezüglich des MS-Erkrankungsrisikos zu sein (Islam et al. 2007). Eine weitere Untersuchung, die allgemein epidemiologisch die erfolgte Sonnenexposition vor dem fünfzehnten Lebensjahr erfasst, jedoch unabhängig vom Verwandtschaftsgrad, bestätigt den Zusammenhang. Die Studie untersucht Kinder und Jugendliche aus Martinique, Sizilien und Kuba. Kinder, die einer hohen UV-Dosis ausgesetzt sind, erkranken seltener. Die Analyse erfasst ebenfalls Daten bezüglich Freizeitgestaltung und Lebensgewohnheiten (Dalmay et al. 2010).

Diese Ergebnisse sind besonders plausibel vor dem Hintergrund der genetischen Assoziation von MS-Risiko und Variationen des Cyp 27B1 Gens, die sich in einer genomweiten Assoziationsstudie von über 1600 Patienten zeigt (ANZgene 2009). Das genetisch erhöhte Risiko kommt möglicherweise nur im Zusammenspiel mit dem Vitamin D Stoffwechsel zu tragen.

Die vorliegende Arbeit hatte eine andere Fragestellung zum Thema. Aus den gewonnenen Daten lässt sich keine Aussage über die Lebensumstände der Patienten in der Kindheit machen, auch die Sonnenexposition der Patienten im Alltag wird in der vorliegenden Arbeit nicht erfasst. Dass die Sonnenexposition ihre protektive Wirkung über den Vitamin D Spiegel auch im fortgeschrittenen Krankheitsstadium entfalten kann, könnte eine Ursache für die signifikante Korrelation von EDSS und Vitamin D sein. Dies könnte ein interessanter Ansatz für weitere Studien sein. Der Zusammenhang zwischen UV Exposition in der Jugend und MS-Risiko gibt, neben dem beschriebenen Zusammenhang von MS-Risiko und Geburtsmonat, einen weiteren epidemiologischen Anhaltspunkt für den Einfluss von Vitamin D auf das Immunsystem.

## **6.8 Vitamin D und Rückfallrisiko**

Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Frage, ob sich anhand des Vitamin D Spiegels eine Aussage zum Schubrisiko treffen lässt. Höhere Vitamin D Spiegel sind mit niedrigeren

Schubraten assoziiert und höhere Schubraten sind wiederum mit niedrigen Vitamin D Spiegel assoziiert. Diese Zusammenhänge sind in beide Richtungen durch Studien belegt (Simpson et al. 2010, Runia et al. 2012).

Im Jahr 2012 wurde eine longitudinale Studie bei 73 Patienten mit schubförmiger MS durchgeführt. Der Vitamin D Serumspiegel wurde alle acht Wochen kontrolliert. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum liegt im Schnitt bei 1,7 Jahren. 58 der 73 Patienten erleiden insgesamt 139 Schübe. Das Patientenkollektiv wird unterteilt in niedrige ( $<50\text{nmol/l}$ ), mittlere ( $50\text{-}100\text{nmol/l}$ ) und hohe ( $>100\text{nmol/l}$ ) Vitamin D Spiegel. Untersucht wird der Zusammenhang von Vitamin D Spiegel und Schubraten mithilfe des Poisson Regressionsmodells, der Vitamin D Serumspiegel ist die zeitabhängige Variable.

Das monatliche Schubrisiko verringert sich signifikant, wenn man die niedrig Vitamin D Gruppe mit den anderen beiden vergleicht ( $p = 0,007$ ). Der gefundene Zusammenhang von Vitamin D und Schubrisiko ist linear ohne erkennbare Grenzen. Mit der jeweiligen Verdopplung der 25-OH-D-Spiegel verringert sich die Schubrate um 27 Prozent (Runia et al. 2012). Diese Studie lässt eine Vitamin D Prophylaxe oder zumindest eine Messung des Vitamin D Spiegels mit anschließender eventueller Prophylaxe sinnvoll erscheinen. 31 Patienten der vorliegenden Studie haben einen Vitamin D Spiegel kleiner  $75\text{ nmol/L}$ , sodass diese Patienten in Zukunft besonders von einer besseren Vitamin D Einstellung profitieren werden.

## **6.9 Vitamin D als Prognosefaktor in Prävention und bei Erkrankung**

Eine aktuelle Studie hat bei MS-Patienten, die zum größten Teil mit  $\beta$ -Interferon behandelt werden, untersucht, ob Vitamin D eine prognostische Relevanz für den Krankheitsverlauf der Patienten hat. Ein niedriger Vitamin D Spiegel im frühen Krankheitsverlauf ist ein negativer Prognosefaktor. Betroffene Patienten haben einen komplizierten Krankheitsverlauf mit höherer Krankheitsaktivität als Patienten ohne niedrigen Vitamin D Spiegel (Ascherio et al. 2014). Zudem legen Studien nahe, dass der Vitamin D Spiegel in Zusammenhang mit dem Erkrankungsrisiko steht und den Krankheitsverlauf beeinflusst. Höhere Vitamin D Spiegel

werden in Studien wie oben erwähnt mit niedrigeren Schubraten sowie einem geringeren Behinderungsgrad in Verbindung gebracht und damit auch mit einem niedrigeren EDSS Wert, denn dieser ist ein Maß für den Behinderungsgrad. Die hier diskutierten Ergebnisse zeigen eine Momentaufnahme im Krankheitsverlauf. Es zeigt sich, dass besonders höhere Vitamin D Spiegel bei nur gering Betroffenen zu finden sind. Zusätzlich vermindert eine prophylaktische Vitamin D Einnahme in diesen Studien das Erkrankungsrisiko (Oreja-Guevara et al. 2014).

### **6.10 Vitamin D und MRT-Bildveränderungen**

Ein robuster Hinweis für die Wirksamkeit einer Vitamin D assoziierten Minderung der Krankheitsschwere ist ein bildmorphologischer Nachweis einer Verminderung der durch MS entstehenden Läsionen im zentralen Nervensystem. Eine fünfjährige prospektive, longitudinale Kohortenstudie mit jährlicher klinischer Evaluation, MRT und Bestimmung von 25 OH-D-Spiegeln mit über 2360 kernspintomographischen Untersuchungen bei 469 Patienten, die mithilfe einer Multivarianzanalyse ausgewertet werden, kommt zu folgendem Ergebnis: Jeder 10 ng/ml-Schritt im 25 OH-D-Spiegel ist mit einer 15 prozentigen Reduktion des Risikos neuer T2-Läsionen und mit einer 32 prozentigen Risikoreduktion Gadolinium-aufnehmender Läsionen vergesellschaftet. Jede 10 ng/ml höhere Vitamin D Dosierung ist mit einer niedrigeren Erkrankungsprogression assoziiert (Mowry et al 2012).

In Deutschland wurde ebenfalls eine Studie mit MS-Patienten durchgeführt, die eine Abhängigkeit des Vitamin D Spiegels von der Jahreszeit und eine damit verbundene Anzahl magnetresonanstechnisch aktiver Läsionen beschreibt. Niedrige Vitamin D Spiegel treten im Winter auf, in diesem Zeitraum gibt es die meisten aktiven Läsionen (Embry et al. 2000).

Daraus folgt, dass ein hohes Vitamin D mit einer niedrigeren Schubrate und weniger neuen MRT-Läsionen im Sinne einer linearen Beziehung assoziiert ist (Mowry et al. 2012). Eine niedrigere Schubrate führt zu einem niedrigeren EDSS und wie die erhobenen Daten zeigen, besteht ebenfalls eine Assoziation mit einer erhöhten Knochendichte mit einem dadurch erniedrigtem Frakturrisiko. Das bedeutet MS-Patienten profitieren in doppelter Hinsicht von einer suffizienten Vitamin D Versorgung.

### 6.11 Vitamin D als Therapie bei manifester MS

Die schon in der Einleitung erwähnte Cochrane Metaanalyse (Jagannath et al. 2010) kann keine ausreichende Evidenz für den Nutzen einer Vitamin D Supplementation bei MS-Patienten feststellen, was jedoch an den Selektionskriterien dieser Studie liegt. Lediglich eine von 57 Studien erfüllt die Einschlusskriterien und kommt dabei zu einem negativen Ergebnis. Andere Metaanalysen haben ähnliche Probleme, da viele Studien mit unterschiedlicher Methodik arbeiten. Die Patientenzahlen sind oft niedrig, es werden unterschiedliche Vitamin D Dosierungen verwendet und die Patienten werden mit unterschiedlichen immunsuppressiven Therapien behandelt.

Jedoch gibt es seitdem methodisch gute Studien die klare Ergebnisse liefern. Eine ebenfalls in der Einleitung erwähnte Studie soll an dieser Stelle genauer vorgestellt werden. 2012 wurde in Tasmanien, einem Teil der Erde in dem es große Unterschiede bezüglich der UV-Strahlung zwischen Sommer und Winter gibt, eine größere Untersuchung durchgeführt. Bei 178 Patienten wurden im Zeitraum von über fünf Jahren, zweimal jährlich zwischen Sommer und Winter, Blutuntersuchungen durchgeführt, wodurch eine Assoziation mit Dauer und Intensität der Sonnenexposition möglich war.

Patienten mit einer Interferon Therapie haben signifikant höhere Vitamin D Serumspiegel, diese Spiegel sind abhängig von der Sonnenexposition. Im Sommer ist der Vitamin D Spiegel mit Interferonen deutlich höher. Unter einer Interferon Therapie wird im Vergleich zur nicht behandelten Gruppe dreimal mehr Vitamin D produziert. Patienten mit Vitamin D  $> 50$  nmol/l haben weniger Schübe als Patienten mit Spiegeln  $< 50$  nmol/l. Innerhalb der Gruppe der Patienten mit Spiegeln  $> 50$  nmol/l haben Patienten ohne Interferon Schubraten von 1,31 pro Person pro Jahr, analog dazu, mit Interferon 0,48. In der Gruppe der Patienten mit Vitamin D Spiegeln  $< 50$  nmol haben die mit Interferon therapierten Patienten keine Vorteile, die nicht Therapierten haben leicht bessere Ergebnisse. Sieht man sich nur die Gruppe der Patienten mit Spiegeln  $> 50$  nmol/l an, so sind die mit Interferon behandelten Patienten im Vorteil bezüglich der Schubfrequenz.

Die Patienten haben also höhere Vitamin D Spiegel unter Interferon Therapie bei gleicher Sonnenexposition. Außerdem haben Patienten mit hohen Vitamin D Spiegeln unabhängig von der Interferon Therapie weniger Schübe. Den besten Schutz haben Patienten mit Interferon

Therapie, die gleichzeitig hohe Vitamin D Spiegel aufweisen.  $\beta$ -Interferon Therapie ist mit einer größeren Vitamin D Produktion bei Sonneneinstrahlung assoziiert, was den begründeten Verdacht erweckt, dass  $\beta$ -Interferon seine positive Wirkung in der MS Therapie auch über den Vitamin D Stoffwechsel entfaltet. (Stewart et al. 2012).

## **6.12 Überblick über die aktuelle Studienlage**

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass niedrige Vitamin D Spiegel mit einer höheren Erkrankungsaktivität assoziiert werden und umgekehrt. Zeiten niedriger Sonnenexposition sind überproportional häufig mit niedrigen Vitamin D Spiegeln und höherer Krankheitsaktivität assoziiert. Die höhere Krankheitsaktivität bei niedrigen Spiegeln lässt sich auch kernspintomographisch prospektiv nachweisen.

Die Schwere und der Verlauf einer MS werden sehr früh durch Vitamin D beeinflusst. Die Sonnenexposition in Kindheit und Jugend der Patienten beeinflusst das Risiko zu erkranken. Die Wirksamkeit von Interferonen scheint unter hohen Vitamin D Spiegeln besser zu sein als unter niedrigen Spiegeln. Für die Wirksamkeit von Vitamin D bei manifester Erkrankung gibt es Hinweise, aber noch zu wenige robuste Studien. Allerdings sind zur endgültigen Bewertung weitere qualitativ hochwertige Untersuchungen notwendig, etwa zu Wirksamkeit und Dosierung einer etwaigen Vitamin D Therapie.

Die oben vorgestellten Studien zeigen positive Effekte für Menschen mit Spiegeln größer 30 ng/ml. Außerdem entspricht dieser Wert dem unteren Durchschnittswert bei Arbeitern, die ihre Arbeit im Freien verrichten. Menschen der traditionellen Kulturen im östlichen Afrika zeigten die gleichen Vitamin D Spiegel (Bischoff-Ferrari et al. 2006).

Die hier diskutierte Untersuchung hat als Querschnittsstudie eher beobachtenden Charakter, bestätigt aber im Bezug auf MS die bekannten Ergebnisse. Die Probanden mit höherem Vitamin D Spiegeln haben hinsichtlich des EDSS, als Marker für Krankheitsaktivität und Lebensqualität, Vorteile. Außerdem weist die gesunde Kontrollgruppe einen insgesamt signifikant höheren Vitamin D Spiegel auf als die Patientengruppe.

Viele Menschen in den Industrienationen haben einen erniedrigten Vitamin D Spiegel, ohne an MS erkrankt zu sein und einige, wenn auch wenige MS-Patienten, haben normale Vitamin D Spiegel. Genetische, toxische und infektiöse Umweltfaktoren bestimmen das Risiko des Ausbruchs einer MS mit. Der Vitamin D Spiegel kann also nur ein Faktor in einer multifaktoriellen Genese der MS sein (Pierrot-Deseilligny, Souberbielle 2013).

Dennoch ist unter diesen Gesichtspunkten der hohe, aber in Deutschland standardmäßig verwendete, Vitamin D Normwert von größer gleich 30 ng/ml der richtige untere Grenzwert des Vitamin D Spiegels. Diesen Wert haben die meisten Laboratorien der Welt als unteren Referenzwert angesetzt.

### **6.13 Vitamin D Spiegel im Patientengut**

Wie auch in dieser Studie deutlich wird, sind die gewonnenen Daten vor dem Hintergrund eines weit verbreiteten Vitamin D Mangels in Deutschland zu sehen (Hintzpeter et al. 2008). Die gemessenen Mittelwerte liegen sowohl für Kontrollgruppe als auch für Betroffenengruppe unterhalb des Minimalwertes von 30 ng/ml. Jedoch zeigt sich ein besonders signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen beim Vergleich der Mittelwerte des Vitamin D Spiegels. In die Richtung einer gegenseitigen Beeinflussung, von MS und Vitamin D Spiegel, weist auch die gefundene stark signifikante negative Korrelation von EDSS und Vitamin D. Eine hohe Krankheitsaktivität bringt niedrige Vitamin D Spiegel mit sich oder umgekehrt. Dass die niedrigen Vitamin D Spiegel den krankheitsbedingten Veränderungen im Lebenswandel geschuldet sind, wie zum Beispiel geringere UV-Exposition durch weniger Aufenthalt im Freien, kann nicht ausgeschlossen werden.

#### **6.14 Vitamin D im ZNS auf zellulärer Ebene**

Die Erkenntnisse zur Wirkweise von Vitamin D auf zellulärer Ebene lassen den Schluss zu, dass die Korrelation zwischen hohen Vitamin D Spiegeln und niedriger Krankheitsaktivität plausibel ist. Sie untermauern somit die epidemiologische Datenlage.

Wie schon in der Einleitung beschrieben, wird Vitamin D über verschiedenen Schritte synthetisiert. Ein Schlüsselenzym ist Cyp 27 B1, besser bekannt als 1 alpha Hydroxylase, ein Enzym, dass sich vor allem im proximalen Nierentubulus findet. Anschließend wird Vitamin D am Vitamin D bindenden Protein und an Albumin gebunden im Blut transportiert und gelangt so zu seinem Wirkort. Dort dissoziiert Vitamin D aus seiner Bindung und bindet an den im Zytoplasma befindlichen Vitamin D Rezeptor. Dieser Komplex dringt nun in den Kern der Zelle ein und bildet einen heterodimeren Komplex mit dem Retinoid Rezeptor. Dieses Heterodimer beeinflusst nun durch Bindung an Promotorregionen die Transkription und damit die Proteinsynthese. Etwa 5- 10 Prozent des Genoms können auf diese Weise von Vitamin D beeinflusst werden (Pierrot-Deseilligny, Souberbielle 2013). Die physiologischen Abläufe werden in Abbildung 31 verdeutlicht.



Abb. 31

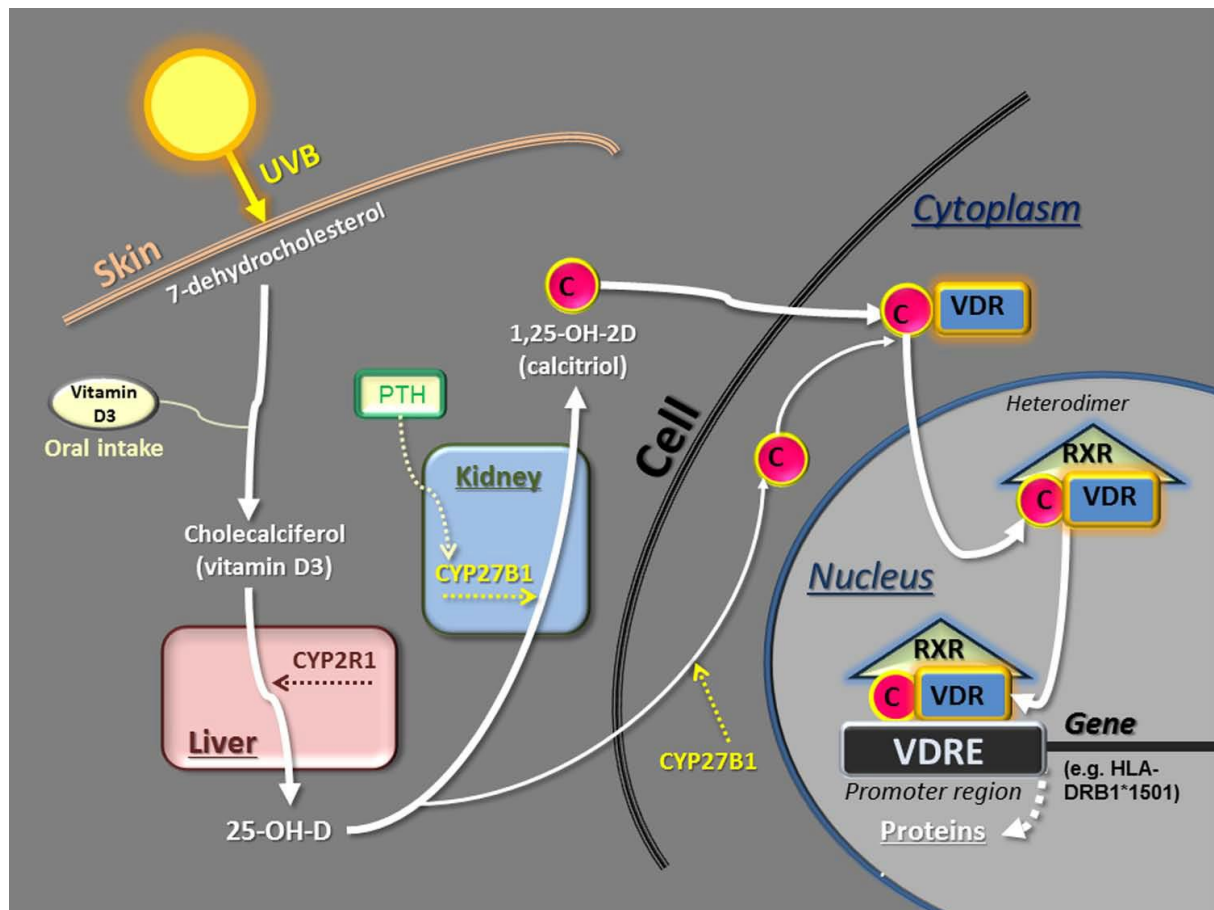


Abb. 31 Mechanismus der Beeinflussung des ZNS durch Vitamin D über den Vitamin D Rezeptor und die Transkription.

Vitamin D Rezeptoren finden sich in den verschiedensten Zellen des Körpers, neben den Zellen des Immunsystems auch in Neuronen, Astrozyten, Oligodendrozyten und anderen Gliazellen. Interessanterweise findet sich in diesen Zellen auch CYP 27 B1, sodass Nervenzellen dazu in der Lage sind, vor Ort zirkulierendes 25 OH Vitamin D in seine wirksame Form zu überführen. So sind autokrine und parakrine Wirkungen im ZNS möglich. Die genaue Rolle von Vitamin D im zentralen Nervensystem ist noch nicht abschließend geklärt. Es könnte Wirkung auf Neuronenfunktion, Myelinisierung und über das angeborene Immunsystem, im zentralen Nervensystem neuroprotektive Funktionen haben. Auch das erworbene Immunsystem könnte durch die Modulation der eindringenden Lymphozyten beeinflusst werden (Pierrot-Deseilligny, Souberbielle 2013).

### **6.15 Regulation des Immunsystems durch Vitamin D bei EAE**

Für die in der Einleitung erwähnte experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis, dem besten Tiermodell für MS, liegen seit etwa 20 Jahren Forschungsdaten vor. Vitamin D hat präventive und kurative Effekte auf diese Erkrankung und es haben sich viele immunologische Erklärungsansätze gefunden. Makrophagen werden beeinflusst, Zytokine in veränderter Zusammensetzung ausgeschüttet, T regulatorische Lymphozyten werden stimuliert, ebenso wie natürliche Killerzellen. Das Gleichgewicht von T-Helferzellen Typ1 und 2 verlagert sich zugunsten von Typ 2, was sich günstig auf die EAE auswirkt, da es zu einem Rückgang der Entzündung führt. Dieser Effekt wird der Stimulierung von T regulatorischen Zellen durch Vitamin D zugeschrieben, nach dem gleichen Prinzip wirkt  $\beta$ -Interferon. Im Modell der EAE konnte eine Potenzierung der Wirkung, bei gleichzeitiger Gabe von Vitamin D und  $\beta$ -Interferon, beobachtet werden (Pierrot Deseilligny, Souberbielle 2013). Dies passt zur oben vorgestellten Studie bezüglich Interferon Therapie und Vitamin D.

### **6.16 Regulation des Immunsystems durch Vitamin D**

Die oben erwähnten Vitamin D Rezeptoren und Cyp 27 B1 finden sich ebenfalls in menschlichen T-Lymphozyten, besonders in CD8 positiven T-Zellen. Auch in B-Lymphozyten gibt es Vitamin D Rezeptoren. Cyp 27 B1 findet sich zudem in Lymphknoten. Dies sind starke Indikatoren für eine Rolle von Vitamin D im erworbenen Immunsystem, zumal diese Rezeptoren nur bei aktiv proliferierenden Zellen im Immunsystem gefunden werden, was eine antiproliferative Wirkung von Vitamin D wahrscheinlich macht. Es wurde gezeigt, dass Calcitriol die Differenzierung von Monozyten zu dendritischen Zellen vermindert. Dendritische Zellen initiieren über Antigenpräsentation eine Immunantwort, indem sie T- Zellen aktivieren. Weitere Wirkungen von Vitamin D im adaptiven Immunsystem, die nicht im Zusammenhang mit der EAE Forschung gewonnen wurden und die in den letzten Jahren durch Studien belegt wurden, sind ebenfalls sehr vielfältig. Die T-Helferzellproliferation kann unterdrückt und die Zusammensetzung der von ihnen

ausgeschütteten Zytokine kann verändert werden. In vitro unterdrückt Vitamin D die T-Helferzell Typ 1 Zytokine und fördert die Freisetzung von typischen T-Helferzell Typ 2 Zytokinen. Das bedeutet, Vitamin D vermindert, wie in der Einleitung beschrieben, die Aktivierung autoaggressiver T-Zellen. Es werden vermehrt antiinflammatorische (TH2) Zytokine, wie Interleukin 4, sezerniert. Es hemmt die Entzündungsreaktion durch Inhibierung proinflammatorischer Zytokine nämlich von Interferon gamma, Interleukin 2 und Tumornekrosefaktor alpha. Zytokine, welche die Immunantwort begrenzen, wie beispielsweise Interleukin 10, werden durch Vitamin D verstärkt sezerniert (Hewison 2012).

Die Aktivität von Interleukin 17 ausschüttenden T-Helferzellen wird über einen direkten Einfluss von Vitamin D auf deren Transkription vermindert (Hewison 2012). Eine aktuelle klinische Studie bestätigt diesen Effekt unter Hochdosis Vitamin D Substitution im Kollektiv der MS-Patienten (Bhargava et al. 2015). T regulatorische Zellen, die als ein Teil der T-Zell Population eine überschießende Immunantwort verhindern, scheinen unter dem Einfluss von Vitamin D zu proliferieren. Für Nierenkranke konnte gezeigt werden, dass die Herstellung einer suffizienten Vitamin D Versorgung die Zahl der zirkulierenden Treg-Zellen vergrößert. Der gleiche Effekt wurde auch bei MS-Patienten beobachtet, auch dort korrelieren Vitamin D Serumspiegel und die Aktivität der Treg-Population (Hewison 2012).

B-Zellen zeigen ebenfalls eine Vitamin D Rezeptor Expression. Vitamin D kann die B-Zell-Proliferation und die IgG Synthese unterdrücken. Früher dachte man, dass dieser Effekt indirekt durch T-Helferzellen vermittelt werden würde, heute weiß man jedoch, dass Vitamin D direkt die Differenzierung zu Plasmazellen und den Klassenwechsel zu B-Gedächtniszellen hemmt (Hewison 2012). Abbildung 32 zeigt die Wirkung von Vitamin D auf die verschiedenen Zelltypen.

Abb. 32

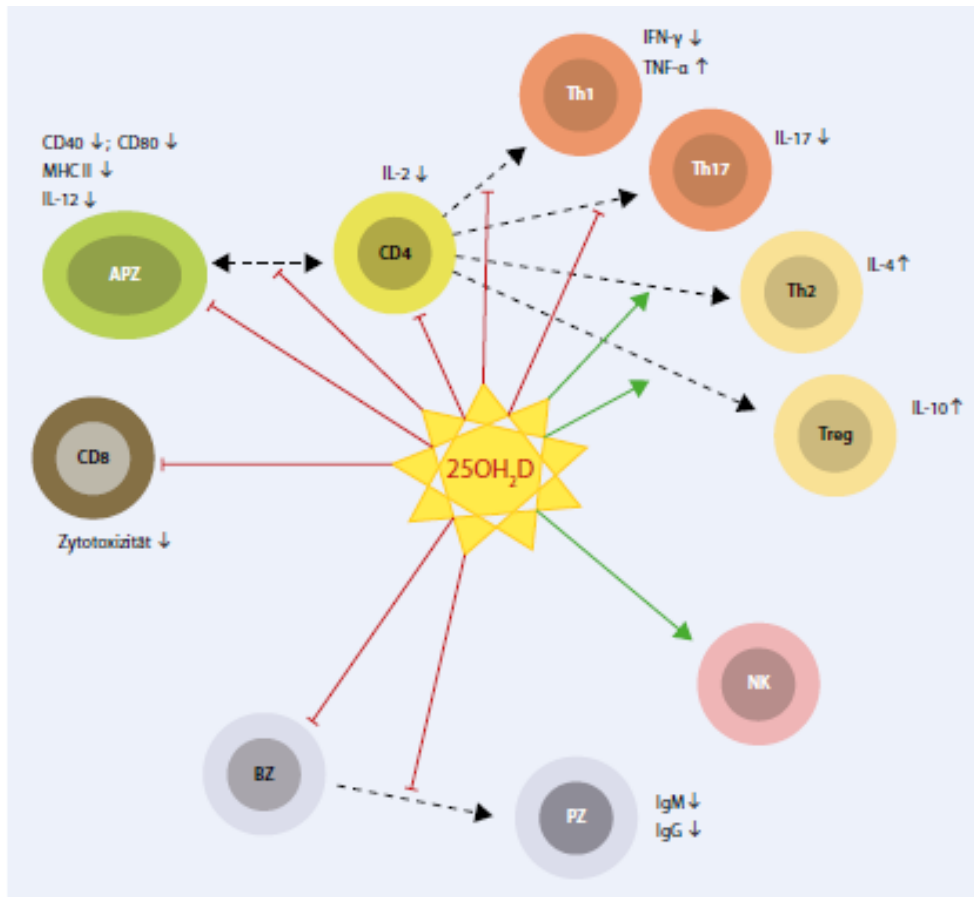


Abb. 32 Beeinflussung der unterschiedlichen Zelltypen durch Vitamin D

### 6.17 Vitamin D und Pathogenese der MS

Vergleicht man die oben beschriebenen Einflüsse von Vitamin D mit den wahrscheinlichsten Schädigungsmechanismen in der Pathogenese der MS fällt auf, dass die genannten Zellen und Zytokine eine wichtige Rolle in der Pathogenese der MS spielen.

Der bei der Multiplen Sklerose entstehende Schaden wird auf zwei Wegen vermittelt. Zum einen greifen autoreaktive Antikörper und das Komplementsystem die Nervenscheiden an,

zum anderen demyelinisieren autoaggressive T-Zellen und Makrophagen im Rahmen einer Entzündungsreaktion die Markscheiden (Kleinschnitz et al. 2007).

Die Schädigungsmechanismen werden vermutlich wie folgt vermittelt: Periphere autoreaktive T-Zellen bekommen von antigenpräsentierenden Zellen über MHC 2 Rezeptoren ein spezifisches Autoantigen präsentiert. Dieser Vorgang wird durch T-regulatorische Zellen inhibiert. Diese sind wie oben beschrieben in ihrer Aktivität durch Vitamin D beeinflussbar, ebenso wie die Differenzierung antigenpräsentierender Zellen. Die aktivierten T-Zellen überwinden die Blut-Hirn Schranke und gelangen so ins ZNS. Im ZNS werden die T-Zellen erneut von körpereigenem Material stimuliert. Die T-Zellen stimulieren daraufhin Mikroglia und Makrophagen. Es kommt zur Phagozytose mit Freisetzung von Zytokinen und freien Radikalen, die eine Demyelinisierung und axonalen Schaden verursachen. Gleichzeitig werden autoreaktive B-Zellen aktiviert, die Autoantikörper herstellen. Diese können im Zusammenspiel mit dem Komplementsystem die Gewebeerstörung weiter vorantreiben. Die Entzündungsreaktion wird durch das Gleichgewicht an entzündlichen und antientzündlichen Zytokinen reguliert (Kleinschnitz et al. 2007). Wie oben beschrieben führt Vitamin D zu einer antientzündlicheren Zusammensetzung der Zytokine, einer verminderten Zytotoxizität, einer Hemmung der Differenzierung zu Plasmazellen und einer verminderten Ausschüttung von Antikörpern. Abbildung 33 zeigt die pathophysiologischen Vorgänge der MS.

Abb. 33

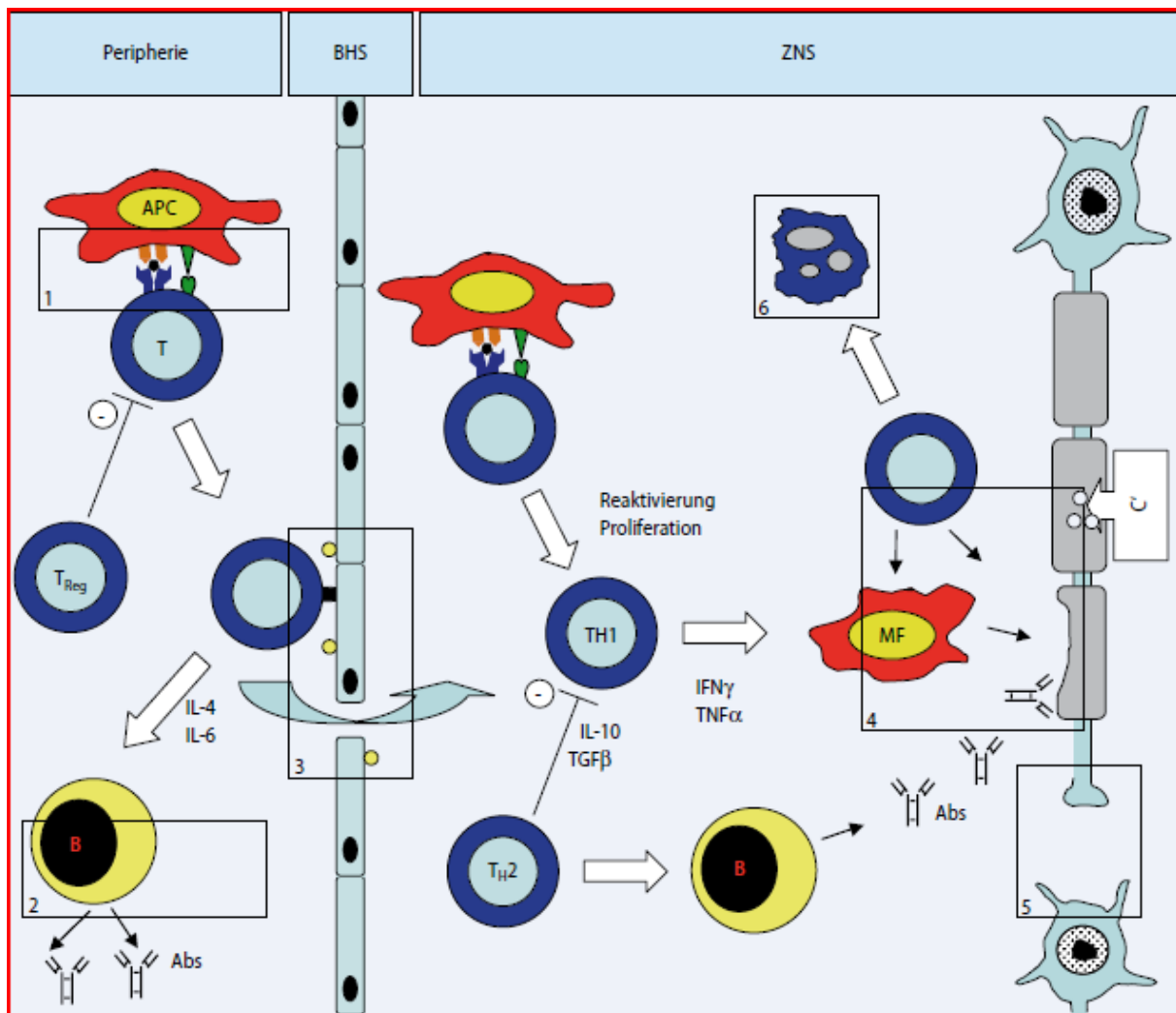


Abb. 33 Pathophysiologische Vorgänge der MS, Periphere autoreaktive T-Zellen bekommen von antigenpräsentierenden Zellen über MHC 2 Rezeptoren ein spezifisches Autoantigen präsentiert. Dieser Vorgang wird durch T-regulatorische Zellen inhibiert. Die aktivierten T-Zellen überwinden die Blut-Hirn Schranke und gelangen so ins ZNS. Im ZNS werden die T-Zellen erneut von körpereigenem Material stimuliert. Die T-Zellen stimulieren daraufhin Mikroglia und Makrophagen. Es kommt zur Phagozytose mit Freisetzung von Zytokinen und freien Radikalen, die eine Demyelinisierung und axonalen Schaden verursachen. Gleichzeitig werden autoreaktive B-Zellen aktiviert, die Autoantikörper herstellen. Diese können im Zusammenspiel mit dem Komplementsystem die Gewebeerstörung weiter vorantreiben.

Die Pathophysiologie der MS und die Wirkung von Interferon auf das menschliche Immunsystem liefern eine gute Erklärung für die in dieser Studie bestätigten epidemiologischen Zusammenhänge zwischen Vitamin D, EDSS und Erkrankungsrisiko.

### **6.18 Interferon Therapie und Vitamin D**

Ebenfalls in dieses Bild passt die oben erwähnte Studie, die die Wirkung der Interferon Therapie mit dem Vitamin D Spiegel in Zusammenhang setzt. Das auch vom Körper selbst hergestellte  $\beta$ -Interferon stellt einen der häufigsten Therapieansätze zur Schubprophylaxe da. Hohe Vitamin D Spiegel unter  $\beta$ -Interferon Therapie führen zu einer Schubreduktion (Stewart et al. 2012, Løken-Amsrud et al. 2012). Beim unbehandelten Patienten könnten hohe Vitamin D Spiegel synergistisch mit dem körpereigenen  $\beta$ -Interferon wirken und so einen Erklärungsansatz für die negative Korrelation von EDSS und Vitamin D liefern. Menschen mit hohen Vitamin D Spiegeln wären dann besser vor einer Krankheitsprogression geschützt.

Erste Ergebnisse einer aktuellen Studie, bei mit Interferon therapierten MS-Patienten, mit größeren Fallzahlen unterstützen diesen Ansatz. Es wurde der MFSC Score zur Schweregradeinschätzung der MS verwendet. Bei dem MSFC handelt es sich um einen ähnlichen Score wie den EDSS Score. Vergleicht man die Quintile mit den höchsten Vitamin D Werten, mit der Quintile mit den niedrigsten Werten, ergibt sich in der niedrig Vitamin D Quintile ein signifikant schlechterer MFSC Wert (Fitzgerald et al. 2015).

### **6.19 Therapieformen in der Patientengruppe**

Bei den Teilnehmern dieser Studie nehmen neun Patienten Interferon regelmäßig ein. Allerdings findet sich in diesem Patientengut das ganze breite Spektrum der MS-Therapie und die Fallzahlen sind für eine gesonderte Betrachtung nach Therapiegruppen zu klein, um signifikante Unterschiede festzustellen. Der oben in den Studien festgestellte Trend, dass höhere Vitamin D Spiegel bei Patienten mit Interferon Therapie zu finden sind, kann in dieser Erhebung reproduziert werden. Der Vitamin D Mittelwert der Patienten mit Interferon Therapie liegt mit 19,267 ng/ml über dem Vitamin D Mittelwert von 16,386 ng/ml des restlichen Patientenguts. Allerdings befinden sich Patienten mit einer Interferon Therapie häufig noch in einem frühen Erkrankungsstadium und haben deshalb niedrigere EDSS Werte.

Der Unterschied ist durch die gefundene umgekehrte Korrelation von EDSS und Vitamin D zu erklären.

Ob ein ausgeglichener Vitamin D Haushalt tatsächlich Auswirkungen auf die Interferon Therapie hat, könnte Fragestellung weiterer Untersuchungen sein. Festzuhalten ist jedoch, dass die Medikation keinen Einfluss auf die Knochendichte der Patienten hat, der Hauptrisikofaktor ist die Immobilität mit steigendem EDSS (Ayatollahi et al. 2013). Ergänzend ist festzustellen, dass auch der mit steigendem EDSS Wert fallende Vitamin D Spiegel seinen Teil zur verminderten Knochendichte beiträgt (Bischoff-Ferrari et al. 2006).

## **6.20 Knochendichte und Vitamin D**

Die gefundenen signifikanten Unterschiede der Knochendichte, vor allem der Werte des Schenkelhalses, die sich in allen erhobenen Parametern abbilden (Dichte absolut, T-Score und Z-Score), werfen die folgende Frage auf. Stellen MS-Patienten eine besondere Risikogruppe für osteologische Erkrankungen dar, so wie bisherige Studienergebnisse es nahelegen (Dobson et al. 2012)? Zum einen besteht der in der Einleitung erwähnte Zusammenhang zwischen Knochenstabilität und Bewegung (Stewart et al. 2002), zum andern ist bekannt, dass sich niedrigere Vitamin D Spiegel ungünstig auf die Knochendichte auswirken (Bischoff-Ferrari et al. 2006).

Die bei der MS auftretenden Symptome können zu einer deutlichen Einschränkung der Beweglichkeit führen, die teilweise soweit geht, dass MS-Patienten auf Hilfsmittelgebrauch angewiesen sind. In dieser Studie zeigten sich gerade bei den Patienten mit hohen EDSS Werten niedrige Knochendichten. Ebenso verhält es sich mit dem Vitamin D Spiegel, hohe EDSS-Werte bringen niedrige Vitamin D Spiegel mit sich, die zu der verminderten Knochendichte beitragen. Dies zeigt die Korrelation niedriger Knochendichteparameter mit niedrigen Vitamin D Spiegeln. Diese Zusammenhänge sind signifikant. MS-Patienten, insbesondere im fortgeschrittenen Krankheitsstadium, könnten generell von einer osteologischen Diagnostik profitieren, vor dem Hintergrund der in dieser Publikation bestehenden signifikanten Korrelation zwischen hohen EDSS-Werten und niedrigen



Knochendichten. Als mögliche Konsequenz dieser Überlegungen könnte eine Vitamin D Prophylaxe abhängig vom EDSS Wert des Patienten Eingang in die Therapieempfehlung finden.

### **6.21 Komplikationen der Osteoporose und Folgen für MS-Patienten**

Neben den Einschränkungen der Lebensqualität, die die Osteoporose und die Behandlung ihrer Komplikationen mit sich bringt, ergeben sich für MS-Patienten weitere Probleme. MS-Patienten haben wegen der möglichen Beeinträchtigung ihrer Propriozeption ein erhöhtes Sturzrisiko. Nicht-Erkrankte haben ein erhöhtes Sturzrisiko bei niedrigen Vitamin D Spiegel (Flicker et al. 2003). Wenn sich dieser Zusammenhang auf MS-Patienten übertragen lässt, sind MS-Patienten in dieser Hinsicht doppelt gefährdet, denn sie leiden unter den Krankheitssymptomen und häufiger unter einem Vitamin D Mangel.

Eine wichtige Therapiesäule der MS, von den frühen bis zu den fortgeschrittenen Stadien, ist die Physiotherapie. Immobilität, wie sie bei einer Schenkelhalsfraktur nach einem Sturzereignis auftritt, bringt eine klare Einschränkung dieser Therapiesäule mit sich. So kann es gerade für schwer Betroffene zu weiteren ungünstigen Wechselwirkungen zwischen Osteoporose und Multipler Sklerose kommen. Diese lassen sich beidseitig über den gemeinsamen Faktor Vitamin D, sowohl positiv bei hohen Vitamin D Spiegel, als auch negativ bei geringen Vitamin D Spiegel, beeinflussen. Der bekannte Zusammenhang einer geringeren Knochendichte bei MS-Patienten wird mit den Daten dieser Studie bestätigt. Osteoporose ist ein häufiger Grund für Morbidität und Mortalität im Alter und sie tritt häufiger bei an MS-Erkrankten auf (Dobson et al. 2012).

## **6.22 Vitamin D bei MS-Patienten**

Dem Vitamin D Spiegel kommt neben der im Knochenstoffwechsel beschriebenen Rolle gerade bei MS-Patienten eine Sonderposition zu. Die in der Einleitung und Diskussion dargestellte Studienlage stimmt mit den in dieser Studie gefundenen Ergebnissen weitgehend überein. Es zeigt sich die beschriebene enge Korrelation von EDSS und Vitamin D, ebenso wie die signifikanten Unterschiede der Mittelwerte von Kontroll- und Untersuchungsgruppe. Daraus lässt sich die Fragestellung beantworten, ob bei MS-Patienten in Zukunft vermehrt Augenmerk auf den Vitamin D Spiegel und Knochendichte gelegt werden sollte, sowohl im Hinblick auf mögliche Komplikationen, als auch auf Therapieoptionen, die sich mit dem Ausgleich des Vitamin D Haushaltes ergeben. Anhand der in dieser Studie erhobenen Daten ist diese Frage eindeutig positiv zu beantworten, wenn man sich vor Augen führt, welchen therapeutischen Nutzen ein ausgeglichener Vitamin D Haushalt für MS-Patienten haben kann.

## **6.23 Fazit**

Patienten mit einer Multiplen Sklerose weisen einen niedrigeren Vitamin D Wert und eine geringere Knochendichte auf als gesunde Personen gleichen Alters, Gewichts und Geschlechts. Beide Parameter korrelieren invers und signifikant mit dem EDSS-Wert. Niedrige Vitamin D Spiegel korrelieren mit einer erniedrigten Knochendichte. Vor diesem Hintergrund ist es für Menschen, die an einer MS leiden, in doppelter Hinsicht sinnvoll den Vitamin D Serumspiegel auf Werte von mindestens 30 ng/ml anzuheben. Dieser Grenzwert ist bei Berücksichtigung der aktuellen Studienlage der richtige Referenzwert für diese Publikation. Mit dem Herstellen eines suffizienten Vitamin D Serumspiegels mit Werten von mehr als 30 ng/ml kann womöglich der Krankheitsverlauf positiv beeinflusst werden und Komplikationen, die durch eine verminderte Knochendichte hervorgerufen werden, kann vorgebeugt werden.

## 7 Literaturverzeichnis

1. ANZgene Australia and New Zealand Multiple Sclerosis Genetics Consortium 2009 Genome-wide association study identifies new multiple sclerosis susceptibility loci on chromosomes 12 and 20. *Nature Genetics* 41:824-828
2. Ascherio A., K.L. Munger, K.C. Simon 2010 Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurology* 9: 599–612
3. Ascherio A., K.L. Munger, R. White 2014 Vitamin D as an Early Predictor of Multiple Sclerosis Activity and Progression. *JAMA Neurology* 71:306-314
4. Ayatollahi A., M.R. Mohajeri-Tehrani, S. Nafissi 2013 Factors affecting bone mineral density in multiple sclerosis patients. *Iranian journal of Neurology* 12:19-22
5. Bertz J., S. Dahm, J.Haberland, K. Kraywinkel, B.M. Kurth, U. Wolf 2010 Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Robert Koch Institut
6. Bhargava P, E. Sotirchos, C. Eckstein, A. Ntranos, A. Gocke, E. Mowry, P. Calabresi 2015 High-dose vitamin D supplementation reduces IL-17-producing CD4 T-cells and effector-memory CD4 T-cells. *Academy of Neurology 2015 Annual Meeting* S38.001
7. Bischoff-Ferrari H.A., E. Giovannucci, W.C. Willett, T. Dietrich, B. Dawson-Hughes 2006 Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *American journal of clinical nutrition* 84:18-28
8. Bischoff-Ferrari H.A., B. Dawson-Hughes, H.B. Staehelin 2009a Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *British Medical Journal* 339: b3692.
9. Bischoff-Ferrari H.A., W. Willett, J. Wong et al 2009b Prevention of non-vertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of internal medicine* 169: 551–561.
10. Burton J.M., S. Kimball, R. Vieth et al. 2010 A phase I/II dose-escalation trial of vitamin D3 and calcium in multiple sclerosis. *Neurology* 74:1852–1859
11. Burton J., J. Trufyn, C. Tung, M. Eliasziw, F. Costello 2013 The Role of Vitamin D Status in Optic Neuritis – An Update. *Neurology* S10.004

12. Cantorna M.T., C.E. Hayes, H.F. DeLuca 1996 1,25-Dihydroxyvitamin D3 reversibly blocks the progression of relapsing encephalomyelitis, a model of multiple sclerosis. *Proceeding of the National Academie of Science USA* 93:7861–7864
13. Cocco E., A. Meloni, M.R. Murru 2012 Vitamin D Responsive Elements within the HLA-DRB1 Promoter Region in Sardinian Multiple Sclerosis Associated Alleles. *PLoS ONE* 7: e41678. doi:10.1371/journal.pone.0041678
14. Correale J., M.C. Yssraelit, M.I. Gaitan 2009 Immunomodulatory effects of Vitamin D in multiple sclerosis. *Brain* 132:1146–1160
15. Cummings S.R., M.C. Nevitt, W. Browner et al 1995 Risk factors for hip fracture in white women. *The New England Journal of medicine* 332:767-773
16. Dachverband für Osteologie 2014 S3-Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. DVO Leitlinie Osteoporose 2014 Kurzfassung und Langfassung
17. Dalmay F., D. Bhalla, A. Nicoletti, JA Cabrera-Gomez, P. Cabre, F. Ruiz, M. Druet-Cabanac, M. Dumas P.M. Preux 2010 Multiple sclerosis and solar exposure before the age of 15 years: case--control study in Cuba,Martinique and Sicily. *Multiple Sclerosis* 16:899-908
18. Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) 2013 Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr Vitamin D1. Auflage,5., korrigierter Nachdruck
19. Dobson R., S. Ramagopalan, G. Giovannoni 2012 Bone health and multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 18:1522-1528
20. Döring A., F. Paul, J. Dörr 2013 Vitamin D und Multiple Sklerose. *Nervenarzt* 84:173–189
21. Embry A., L. Snowdon, R. Vieth 2000 Vitamin D and Seasonal Fluctuations of Gadolinium-Enhancing Magnetic Resonance Imaging Lesions in Multiple Sclerosis. *Annals of Neurology* 48: 271-272
22. Eskandari G., M. Ghajarzadeh. M.S. G. Eskandari, M. Ghajarzadeh. M.S. Yekaninejad et al 2015 Comparison of vitamin D level in multiple sclerosis patients, their siblings and healthy controls. *Iranian Journal of Neurology* 14:81-85

23. Etemadifar M., M. Janghorbani 2015 Efficacy of high-dose vitamin D3 supplementation in vitamin D deficient pregnant women with multiple sclerosis: Preliminary findings of a randomized-controlled trial. *Iranian journal of Neurology* 14: 67-73
24. Eyles D.W., S. Smith, R. Kinobe, M. Hewison, J.J. McGrath 2005 Distribution of the Vitamin D receptor and 1 $\alpha$ -hydroxylase in human brain. *Journal of Chemical Neuroanatomy* 29:21–30
25. Falkenstein E., H.C. Tillmann, M. Christ, M. Feuring, M. Wehling 2000 Multiple Actions of Steroid Hormones-A focus on rapid, nongenomic effects. *Pharmacological Review* 52:513–555
26. Fitzgerald K., K. Munger, M. Freedman et al 2015 Vitamin D as a Predictor of Functional Deficits in Multiple Sclerosis. *American Academy of Neurology 2015 Annual Meeting* P4.014
27. Flicker L., K. Mead, R.J. MacInnis et al 2003 Serum Vitamin D and Falls in Older Women in Residential Care in Australia. *Journal of the American Geriatric Society* 51:1533–1538
28. Heaney R., K. Davies, T. Chen, M. Holick, J. Bager-Lux 2003 Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *American Journal of clinical nutrition* 77:204–210
29. Hein T., W. Hopfenmüller 2000 Hochrechnung der an Multiple Sklerose erkrankten Patienten in Deutschland. *Nervenarzt* 71:288–294
30. Hewison M. 2012 An update on vitamin D and human immunity. *Clinical Endocrinology* 76: 315–325.
31. Hintzpeter B, G.B.M. Mensink, W. Thierfelder, M.J. Müller C. Scheidt-Nave 2008 Vitamin D status and health correlates among German adults. *European Journal of Clinical Nutrition* 62: 1079–1089
32. Holick M.F. 2003 Vitamin D: A millenium perspective. *Journal of Cellular Biochemistry* 88:296–307

33. Holick M.F. 2007 Vitamin D Deficiency. *New England Journal of Medicine* 357:266-81
34. Islam T., J. Gauderman, W. Cozen, T.M. Mack 2007 Childhood sun exposure influences risk of multiple sclerosis in monozygotic twins. *Neurology* 69:381–388
35. Jagannath V.A., Z. Fedorowicz, G.V. Asokan, E.W. Robak, L.Whamond 2010 Vitamin D for the management of multiple sclerosis. *Cochrane Database Review* 12:CD008422
36. Kleinschnitz C., S.G. Meuth, B.C. Kieseier, H. Wiendl 2007 Multiple-Sklerose-Update zur Pathophysiologie und zu neuen immuntherapeutischen Ansätzen. *Nervenarzt* 78:883-911
37. Kurtuncu M., T.Asli, Z. Caliskan et al. 2015 Differences in Treatment Strategies in Multiple Sclerosis According to Experience: A Survey of Multiple Sclerosis Experts and General Neurologists. *American Academy of Neurology 2015 Annual Meeting* P3.230
38. Langer-Gould A., L. Chen, R. Lucas et al 2015 Hypovitaminosis D and the Risk of Multiple Sclerosis in Blacks and Hispanics. *American Academy of Neurology 2015 Annual Meeting* P2.207
39. Løken-Amsrud K.I., T. Holmøy, S.J. Bakke et al 2012 Vitamin D and disease activity in multiple sclerosis before and during interferon-treatment. *Neurology* 79:267-273
40. Matsuoka L.Y., J. Wortsman, M.J. Dannenberger, B.W. Hollis, Z. Lu, M.F. Holick 1992 Clothing prevents ultraviolet-b radiation-dependant photosynthesis of vitamin D. *Journal of clinical endocrinology and metabolism* 75:1099-1103
41. Mowry E.M., E. Waubant, C.E. McCulloch 2012 Vitamin D Status Predicts New Brain Magnetic Resonance Imaging Activity in Multiple Sclerosis. *Annals of Neurology* 72:234-240
42. Musiol I.M., D. Feldman 1997 1,25-dihydroxyvitamin D3 induction of nerve growth factor in L929 mouse fibroblasts: effect of vitamin D receptor regulation and potency of vitamin D3 analogs. *Endocrinology* 138:12–18

43. Neveu I., P. Naveilhan, F. Jehan, C. Baudet, D. Wion, H.F. De Luca, P. Brachet 1994 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> regulates the synthesis of nerve growth factor in primary cultures of glial cells. *Molecular Brain Research* 24: 70-76
44. Noseworthy J.H., C. Lucchinetti, M. Rodriguez, B.G. Weinshenker 2000 Multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine* 343: 938–952
45. Oreja-Guevara C., H. Wiendl, B.C. Kieseier, L. Airas 2014 Specific aspects of modern life for people with multiple sclerosis: considerations for practitioner. *Therapeutical Advances in Neurological Disorders* 7: 137-149
46. Peelen E., S. Knippenberg, A.H. Muris, M. Thewissen, J. Smolders , J.W.C. Tervaert , R. Hupperts , J. Damoiseaux 2011 Effects of vitamin D on the peripheral adaptive immune system. *Autoimmunity Reviews* 10: 733–743
47. Perell K.L., A. Nelson, R.L. Goldman, S.L. Luther, N. Prieto-Lewis, L.Z. Rubenstein 2001 Fall Risk Assessment Measures: An Analytic Review. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences* 56:761-766
48. Phil-Jensen, J. Lautrup, F. Battisti 2015 Association of 25-hydroxyvitamin D levels with RNFL thickness and clinical tests of visual function in acute optic neuritis. *American Academy of Neurology 2015 Annual Meeting* P1.338
49. Pierrot-Deseilligny C., J.C. Souberbielle 2010 Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis. *Brain* 133:1869–1888
50. Pierrot-Deseilligny C., J.C. Souberbielle 2013 Contribution of vitamin D insufficiency to the pathogenesis of multiple sclerosis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 6:81-116
51. Ragab W.S., W.F. Saleh, L.T. Tawfik 2013 Vitamin D deficiency in postmenopausal Egyptian women. *International journal of gynaecology and obstetrics* 123:75-76
52. Ramagopalan S.V., N.J. Maugeri, L. Handunnetthi, M.R. Lincoln, S.M. Orton, D.A. Dymment, G.C. DeLuca, B.M. Herrera, M.J. Chao, A.D. Sadovnick, G.C. Ebers, J.C. Knight 2009 Expression of the Multiple Sclerosis-Associated MHC Class II Allele HLA-DRB1\*1501 Is Regulated by Vitamin D. *Plos Genetics* 5:1–6

53. Runia T.F., W.C.J. Hop, Y.B. de Rijke, D. Buljevac, 2012 Lower serum vitamin D levels are associated with a higher relapse risk in multiple sclerosis. *Neurology* 79:261-266
54. Sanchez B., E. Lopez-Martin, C. Segura, J.L. Seguera Garcia, R. Perez-Fernandes 2002 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) increases striatal GDNF mRNA and protein expression in adult rats. *Molecular Brain Research* 108:143–146
55. Sawcer S., G. Hellenthal, M. Pirinen et al (The International Multiple Sclerosis Genetics Consortium & the Wellcome Trust Case Control Consortium 2) 2011 Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature* 476:214–219
56. Simpson S., B. Taylor, L. Blizzard, A.L. Ponsonby, F. Pittas, H. Tremly, T. Dwyer, P. Gies, and I. Mei, 2010 Higher 25-hydroxyvitamin D Is Associated with Lower Relapse Risk in Multiple Sclerosis. *Annals of Neurology* 68:193–203
57. Smolder J, M.I. Thewissen, E. Peelen, P. Menheere, J.W.C. Tervaert, J. Damoiseaux, R. Hupperts 2009 Vitamin D Status Is Positively Correlated with Regulatory T Cell Function in Patients with Multiple Sclerosis. *Plos One* 4:e6635
58. Staples J., A. Ponsonby, L. Lim 2010 Low maternal exposure to ultraviolet radiation in pregnancy, month of birth, and risk of multiple sclerosis in offspring: longitudinal analysis. *British medical journal* 340:c1640
59. Stewart K.J., J.R. Deregis, K.L. Turner, A.C. Bacher, J. Sung, P.S. Hees, M. Tayback P. Ouyang 2002 Fitness, fatness and activity as predictors of bone mineral density in older persons. *Journal of Internal medicine* 252:381-388
60. Stewart N., S. Simpson, I. van der Mei, et al. 2012 Interferon- $\beta$  and serum 25-hydroxyvitamin D interact to modulate relapse risk in MS. *Neurology* 79:254-260
61. Visser M., D.P. Kiel, J. Langlois, M.T. Hannan, D.T. Felson, P.W.F. Wilson, T. B. Harris 1998 Muscle Mass and Fat Mass in Relation to Bone Mineral Density in Very Old Men and Women: the Framingham Heart Study
62. Wallace B.A., R.G. Cumming 2000 Systematic Review of Randomized Trials of the Effect of Exercise on Bone Mass in Pre- and Postmenopausal Women. *Calcified Tissue International* 67:10-18



63. Wergeland S., Ø. Torkildsen, K.M. Myhr, L. Aksnes, S.J. Mørk, L. Bø 2011 Dietary vitamin D3 supplements reduce demyelination in the cuprizone model. *Plos One* 6:e26262
64. Yu S., M.T. Cantorna 2011 Epigenetic Reduction in Invariant NKT Cells following In Utero Vitamin D Deficiency in Mice. *The Journal of Immunology* 186: 1384–1390.
65. Zhang Y., L. Guoyi, H. Xinwen, D. Huihua, G.Jia 2016 The association of serum 25-hydroxyvitamin D levels with multiple sclerosis severity and progression in a case control study from china. *Journal of Neuroimmunology* 297:127-131
66. Zittermann A., S. Iodice, S. Pilz, W.B. Grant, V. Bagnardi, S. Gandini 2012 Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies. *American Journal of Clinical Nutrition* 95:91–100.

## 8 Abbildungsverzeichnis

Es werden nur übernommene Abbildungen aufgeführt

- 1 <http://de.wikipedia.org/wiki/Cholecalciferol#mediaviewer/File:Cholecalciferol2.svg>
- 2 <http://de.wikipedia.org/wiki/Calcidiol#mediaviewer/File:Calcidiol.png>
- 3 <http://de.wikipedia.org/wiki/Calcitriol#mediaviewer/File:Calcitriol2.svg>
- 4 E.M. Mowry, E. Waubant, C.E. McCulloch 2012 Vitamin D Status Predicts New Brain Magnetic Resonance Imaging Activity in Multiple Sclerosis. *Annals of Neurology* 72:234-240
- 5 H.A. Bischoff-Ferrari, E. Giovannucci, W.C. Willett, T. Dietrich, B. Dawson-Hughes 2006 Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *American journal of clinical nutrition* 84:18-28
- 6 H.A. Bischoff-Ferrari, E. Giovannucci, W.C. Willett, T. Dietrich, B. Dawson-Hughes 2006 Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *American journal of clinical nutrition* 84:18-28
- 11 <http://www.hsctstopsms.com/wp-content/uploads/2015/03/edss-diagram.jpg>
- 12 [http://dgrh.de/qualitaetsmanual3\\_35.html](http://dgrh.de/qualitaetsmanual3_35.html)
- 20 G.D. MacFarlane, J.L. Sackrison, J.J. Body, D.L. Ersfeld, J.S. Fenske , A.B. Miller 2004 Hypovitaminosis D in a normal, apparently healthy urban European population. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 89–90:621–622
- 21 L.Y. Matsuoka, J. Wortsman, M.J. Dannenberger, B.W. Hollis, Z. Lu, M.F. Holick 1992 Clothing prevents ultraviolet-b radiation-dependant photosynthesis of vitamin D. *Journal of clinical endocrinology and metabolism* 75:1099-1103
- 22 A.C. Ross, C.L. Taylor, A.L. Yaktine, et al. 2011 Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. National Academies press

- 23 R.P. Heaney, K. Davies, T. Chen, M. Holick, J. Bager-Lux 2003 Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *American Journal of clinical nutrition* 77:204–210
- 24 A. Zittermann, S. Iodice, S. Pilz, W.B. Grant, V. Bagnardi, S. Gandini 2012 Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies. *American Journal of Clinical Nutrition* 95:91–100
- 25 C. Pierrot-Deseilligny, J.C. Souberbielle 2010 Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis. *Brain* 133:1869–1888
- 26 C. Pierrot-Deseilligny, J.C. Souberbielle 2010 Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis. *Brain* 133:1869–1888
- 27 J. Staples, A. Ponsonby, L. Lim 2010 Low maternal exposure to ultraviolet radiation in pregnancy, month of birth, and risk of multiple sclerosis in offspring: longitudinal analysis. *British medical journal* 340:c1640
- 28 J. Staples, A. Ponsonby, L. Lim 2010 Low maternal exposure to ultraviolet radiation in pregnancy, month of birth, and risk of multiple sclerosis in offspring: longitudinal analysis. *British medical journal* 340:c1640
- 29 J. Staples, A. Ponsonby, L. Lim 2010 Low maternal exposure to ultraviolet radiation in pregnancy, month of birth, and risk of multiple sclerosis in offspring: longitudinal analysis. *British medical journal* 340:c1640
- 30 C. Pierrot-Deseilligny, J.C. Souberbielle 2010 Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis. *Brain* 133:1869–1888
- 31 C. Pierrot-Deseilligny, J.C. Souberbielle 2013 Contribution of vitamin D insufficiency to the pathogenesis of multiple sclerosis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 6:81–116
- 32 A. Döring, F. Paul, J. Dörr 2013 Vitamin D und Multiple Sklerose. *Nervenarzt* 84:173–189
- 33 C. Kleinschmitt<sup>1</sup>, S.G. Meuth, B.C. Kieseier, H. Wiendl 2007 Multiple-Sklerose-Update zur Pathophysiologie und zu neuen immuntherapeutischen Ansätzen. *Nervenarzt* 78:883–911

## Abkürzungsverzeichnis

Folgende Abkürzungen finden Verwendung:

Alter:	Alter zum Zeitpunkt der Messung in Jahren
Gewicht:	Gewicht in Kilogramm
Kdauer:	Krankheitsdauer in Jahren
EDSS:	Expanded Disability Status Scale
Medikament:	Medikament im Bezug auf die MS
MS Form:	Verlaufsform der Multiplen Sklerose
Vitamin D/ vitd:	Vitamin D Serumspiegel in ng/ml
Calcium:	Calcium Serumspiegel in nmol/l
Dichte LWS:	Knochendichte gemessen an der Lendenwirbelsäule in g/cm <sup>2</sup>
T-Score LWS:	T-Score des an der Lendenwirbelsäule gemessenen Wertes (dimensionslos)
Z-Score LWS:	Z-Score des an der Lendenwirbelsäule gemessenen Wertes (dimensionslos)
Dichte SH:	Knochendichte gemessen am Schenkelhals (Femur) in g/cm <sup>2</sup>
T-Score SH:	T-Score am Schenkelhals (Femur) gemessenen Wertes (dimensionslos)
Z-Score SH:	Z-Score des am Schenkelhals (Femur) gemessenen Wertes (dimensionslos)

---

## 10 Danksagung

- Besonderer Dank gebührt Herrn Professor Dr. med. Matthias Strittmatter für die Überlassung des Themas und die umfangreiche Unterstützung während der Erstellung der Dissertationsschrift.
- Mein Dank gebührt ebenso Herrn Professor Dr. Stephan Wagenpfeil vom Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik von der Universität des Saarlandes, welcher hilfreiche Anregungen und Unterstützung bei der empirischen Auswertung der Daten gewährte.
- Ebenfalls bedanken möchte ich mich beim MVZ Labor Saar insbesondere bei Herrn Dr. Stute für die kostenlosen Vitamin D und Calciummessungen, die die Erstellung dieser Arbeit ermöglichten.
- Bedanken möchte ich mich auch bei den MS-Selbsthilfegruppen des Saarlandes und den MS-Betroffenen, die sich zur Teilnahme an dieser Studie begeistern ließen, ohne sie wäre diese Arbeit selbstverständlich ebenfalls nicht möglich gewesen.